

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Candizol 50 mg hörð hylki
Candizol 100 mg hörð hylki
Candizol 150 mg hörð hylki
Candizol 200 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Candizol 50 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af flúkónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hart hylki inniheldur 47 mg af laktósaeinhýdrati.

Candizol 100 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af flúkónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hart hylki inniheldur 94 mg af laktósaeinhýdrati.

Candizol 150 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af flúkónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hart hylki inniheldur 141 mg af laktósaeinhýdrati.

Candizol 200 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg af flúkónazóli.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert hart hylki inniheldur 188 mg af laktósaeinhýdrati og 0,090 mg af azórúbíni (E122).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Candizol 50 mg hörð hylki

Ómerkt gelatínhylki, um það bil 14 mm, með ljósbláu ógegnsæju loki og hvítum ógegnsæjum botni.

Candizol 100 mg hörð hylki

Ómerkt gelatínhylki, um það bil 18 mm, með bláu ógegnsæju loki og hvítum ógegnsæjum botni.

Candizol 150 mg hörð hylki

Ómerkt gelatínhylki, um það bil 19 mm, með ljósbláu ógegnsæju loki og ljósbláum ógegnsæjum botni.

Candizol 200 mg hörð hylki

Ómerkt gelatínhylki, um það bil 22 mm, með fjólubláu ógegnsæju loki og hvítum ógegnsæjum botni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flúkónazól er ætlað fullorðnum til meðferðar við:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjumyglu (coccidioidomycosis) (sjá kafla 4.4).

- Ífarandi candidasýkingu.
- Candidasýkingum í slímhúðum, þ.m.t. í munnholi og koki, candidasýkingu í vélinda, hvítsveppamigu og langvinnri candidasýkingu í húð og slímhúð.
- Langvinnri rýrnun í munni vegna candidasýkingar (sár undir gervitönnnum), ef góð tannhirða og staðbundin meðferð reynast ekki fullnægjandi.
- Candidasýkingu í leggöngum, bráðri eða endurtekinni, þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Sýkingu af völdum *Candidal balanitis*, þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Sveppasýkingum í húð, þ.m.t. fótisveppum (*tinea pedis*), búksveppum (*tinea corporis*), klofsveppum (*tinea cruris*), litbrigðamyglu (*tinea versicolor*) og candidasýkingum í húð þegar ábending er fyrir altækri meðferð.
- Naglsveppum (*tinea unguinum/onychomycosis*), þegar önnur lyf eru ekki talin henta.

Flúkónazól er ætlað fullorðnum til fyrirbyggjandi meðferðar við:

- Endurkomu mengisbólgu af völdum sætummyglu hjá sjúklingum í mikilli hættu á endurkomu.
- Endurkomu candidasýkingu í munnholi og koki eða vélinda hjá HIV-sýktum sjúklingum sem eru í mikilli hættu á endurkomu.
- Til að fækka tilvikum endurtekinna candidasýkinga í leggöngum (4 eða fleiri tilvik á ári).
- Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð (s.s. sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma í meðferð með krabbameinslyfjum eða sjúklingum sem fá stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1)).

Flúkónazól er ætlað fullburða nýburum, ungbörnum, smábörnum, börnum og unglingum á aldrinum 0 til 17 ára:

Flúkónazól er notað til meðferðar við candidasýkingum í slímhúð (í munnholi og koki, vélinda), ífarandi candidasýkingum, mengisbólgu af völdum sætummyglu og sem fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum. Flúkónazól má nota sem viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja versnun mengisbólgu af völdum sætummyglu hjá börnum sem eru í mikilli hættu á endurkomu (sjá kafla 4.4).

Meðferð má hefja áður en niðurstöður úr ræktun og öðrum rannsóknum liggja fyrir. Þegar niðurstöðurnar liggja fyrir skal hins vegar aðlaga meðferðina í samræmi við þær.

Taka skal tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtur fer eftir eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Meðferð sýkinga sem krefjast endurtekinna skammta skal halda áfram þar til öll klínísk einkenni eða rannsóknir gefa til kynna að virk sveppasýking sé í rénun. Ófullnægjandi meðferðarlengd getur valdið því að virka sýkingin komi fram á ný.

Fullorðnir

Ábending		Skammtur	Lengd meðferðar
Sætummygla	Meðferð við mengisbólgu af völdum sætummyglu	Hleðsluskammtur: 400 mg á fyrsta degi. Þar á eftir: 200 mg til 400 mg einu sinni á dag	Venjulega a.m.k. 6 til 8 vikur. Við lífshættulegum sýkingum má auka skammtinn í 800 mg
	Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurkomu mengisbólgu af völdum sætummyglu hjá sjúklingum í mikilli	200 mg einu sinni á dag	200 mg skammtur á dag, ótímabundið

	hættu á endurkomu.		
Þekjumygla		200 mg til 400 mg einu sinni á dag	11 mánuðir til allt að 24 mánuðir eða lengur, mismunandi eftir sjúklingi. Íhuga má að nota 800 mg á dag við sumum sýkingum, sérstaklega sjúkdómi í heilahimnu
Ífarandi candidasýking		Hleðsluskammtur: 800 mg á fyrsta degi. Þar á eftir: 400 mg einu sinni á dag	Almennt er ráðlögð meðferðarlengd við candidasýkingu í blóði, 2 vikur eftir fyrstu neikvæðu niðurstöðu úr ræktun úr blóði og eftir að teikn um candidasýkingu og einkenni hennar eru horfin.
Meðferð við candidasýkingu í slímhúð	Candidasýking í munnholi og koki	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi. Þar á eftir: 100 mg til 200 mg einu sinni á dag	7 til 21 dagar (þar til candidasýking í munnholi og koki er í rénun). Lengri meðferð getur átt við hjá sjúklingum með alvarlega skert ónæmiskerfi
	Candidasýking í vélinda	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi. Þar á eftir: 100 mg til 200 mg einu sinni á dag	14 til 30 dagar (þar til candidasýking í vélinda er í rénun). Lengri meðferð getur átt við hjá sjúklingum með alvarlega skert ónæmiskerfi
	Hvítsveppamiga	200 mg til 400 mg einu sinni á dag	7 til 21 dagar. Lengri meðferð getur átt við hjá sjúklingum með alvarlega skert ónæmiskerfi
	Langvinn rýrnun í munnholi vegna candidasýkingar	50 mg einu sinni á dag	14 dagar
	Langvinn candidasýking í húð og slímhúð	50 mg til 100 mg einu sinni á dag	Allt að 28 dagar. Lengri meðferð háð bæði alvarleika sýkingar eða undirliggjandi skerðingu á ónæmiskerfi og undirliggjandi sýkingu
Fyrirbyggjandi meðferð við versnun candidasýkingar í slímhúð hjá HIV-sýktum sjúklingum í mikilli hættu á endursýkingu	Candidasýking í munnholi og koki	100 mg til 200 mg einu sinni á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundin meðferð hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu
	Candidasýking í vélinda	100 mg til 200 mg einu sinni á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundin meðferð hjá sjúklingum með langvinna

			ónæmisbælingu
Candidasýkingar á kynfærasvæði	Bráð candidasýking í leggöngum Sýking af völdum <i>Candida balantitis</i>	150 mg	Stakur skammtur
	Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð við endurteknum candidasýkingum í leggöngum (4 eða fleiri tilvik á ári).	150 mg þriðja hvern dag í samtals 3 skipti (1. 4 og 7. dag) og síðan viðhaldsskammtur 150 mg einu sinni í viku	Viðhaldsskammtur: 6 mánuðir.
Húðsveppasýkingar	fótsveppur (<i>tinea pedis</i>), búksveppur (<i>tinea corporis</i>), klofsveppur (<i>tinea cruris</i>), candidasýkingar	150 mg einu sinni í viku eða 50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur, fótsveppur gæti þarfnast meðferðar í allt að 6 vikur
	Litbrigðasveppur (<i>tinea versicolor</i>)	300 mg til 400 mg einu sinni í viku	1 til 3 vikur
		50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur
Naglsveppur (<i>tinea unguium</i> (<i>onychomycosis</i>))	150 mg einu sinni í viku	Meðferð skal halda áfram þar til sýkta nöglin er horfin (ósýkt nöggl hefur vaxið fram). Vöxtur fingurnagla tekur venjulega 3 til 6 mánuði. Vöxtur tånagla tekur venjulega 6 til 12 mánuði. Vaxtarhraði getur samt verið mjög mismunandi milli einstaklinga og eftir aldri. Eftir árangursríka meðferð langvinnra sýkinga haldast neglur stundum afmyndaðar	
Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð		200 mg til 400 mg einu sinni á dag	Meðferð skal hefja nokkrum dögum fyrir áætlað upphaf daufkyrningafæðar og halda áfram í 7 daga eftir að daufkyrningafæð hefur gengið til baka, eftir að fjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000 frumur/mm ³ .

Sérstakir sjúklingahópar:

Aldraðir

Skammt þarf að aðlaga í samræmi við nýrnastarfsemi (sjá „Skert nýrnastarfsemi“).

Skert nýrnastarfsemi

Flúkónazól skilst að mestu leyti út óbreytt með þvagi sem virkt efni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar um stakskammtameðferð er að ræða. Hjá sjúklingum (þ.m.t. börnum) með skerta nýrnastarfsemi, sem fá marga skammta af flúkónazóli, skal gefa upphafsskammt 50 mg til 400 mg í samræmi við ráðlagðan dagskammt fyrir ábendinguna. Eftir þennan fyrsta hleðsluskammt skal dagskammtur (í samræmi við ábendingu) vera skv. eftirfarandi töflu:

<i>Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)</i>	<i>Hlutfall af ráðlögðum skammti</i>
>50	100%
<50 (engin blóðskilun)	50%
Blóðskilun	100% eftir hverja blóðskilun

Sjúklingar sem fara í blóðskilun skulu fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja blóðskilun; þá daga sem þeir eru ekki í skilun skulu sjúklingarnir fá minni skammt í samræmi við kreatínínúthreinsun þeirra.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, því þarf að gæta varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Ekki skal fara yfir hámarksskammt, 400 mg á dag, hjá börnum.

Eins og við á um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum, er meðferðarlengd byggð á klínískri og sveppafræðilegri svörun. Flúkónazól er gefið sem einn skammtur á dag.

Sjá upplýsingar um skammta fyrir börn með skerta nýrnastarfsemi í kaflanum „Skert nýrnastarfsemi“.

Lyfjahlvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir „fullburða nýbura“, sem eru oft með óþroskuð nýru, sjá hér á eftir).

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

Ábending	Skammtur	Ráðleggingar
Candidasýking í slímhúð	Upphafsskammtur: 6 mg/kg Þar á eftir: 3 mg/kg einu sinni á dag	Upphafsskammt má nota á fyrsta degi til að blóðgildi nái jafnvægi hraðar
Ífarandi candidasýking Mengisbólga af völdum sætumyglu	Skammtur: 6 til 12 mg/kg einu sinni á dag	Háð alvarleika sýkingarinnar
Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurkomu mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá börnum í mikilli hættu á endurkomu	Skammtur: 6 mg/kg einu sinni á dag	Háð alvarleika sýkingarinnar
Fyrirbyggjandi meðferð við <i>Candida</i> hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi	Skammtur: 3 til 12 mg/kg einu sinni á dag	Háð umfangi og tímalengd framkallaðrar daufkyrningafæðar (sjá skammta fyrir fullorðna)

Unglingar (frá 12 til 17 ára):

Læknirinn þarf að ákveða, byggt á þyngd sjúklings og kynþroska, hvaða skammtur (annaðhvort fyrir fullorðna eða börn) á best við. Klínískar upplýsingar gefa til kynna að úthreinsun flúkónazóls sé meiri hjá börnum en sést hefur hjá fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum samsvara skömmtum sem eru 3, 6 og 12 mg/kg hjá börnum til að ná sambærilegri altækri útsetningu.

Öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest hvað varðar notkun við candidasýkingu á kynfærum hjá börnum. Fyrirliggjandi öryggisupplýsingum vegna annarra ábendinga hjá börnum er lýst í kafla 4.8. Ef brýn þörf er á meðferð við candidasýkingu á kynfærum hjá unglíngum (frá 12 til 17 ára) skal skammtur vera sá sami og fyrir fullorðna.

Fullburða nýburar (0 til 27 daga):

Útskilnaður flúkónazóls hjá nýburum er hægur. Litlar lyfjahvarfrafraðilegar upplýsingar eru fyrirliggjandi sem styðja eftirfarandi skammtaráðleggingar fyrir fullburða nýbura (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtur	Ráðleggingar
Fullburða nýburar (0 til 14 daga)	Gefa skal sama skammt í mg/kg á 72 klst. fresti eins og fyrir ungbörn, smábörn og börn	Ekki skal gefa meira en 12 mg/kg hámarksskammt á 72 klst. fresti
Fullburða nýburar (15 til 27 daga)	Gefa skal sama skammt í mg/kg á 48 klst. fresti eins og fyrir ungbörn, smábörn og börn	Ekki skal gefa meira en 12 mg/kg hámarksskammt á 48 klst. fresti

Lyfjagjöf

Flúkónazól má gefa hvort sem er til inntöku eða með innrennsli í æð, íkomuleið er valin eftir klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki þarf að breyta dagskammti þegar skipt er frá lyfjagjöf í æð yfir í inntöku, eða öfugt.

Læknirinn á að ávísa hentugasta lyfjaforminu og styrkleika í samræmi við aldur, þyngd og skammt. Hylkin sem lyfjaform henta ekki til notkunar hjá ungbörnum og ungum börnum. Flúkónazól til inntöku sem fljótandi lyfjaform er fánlegt og hentar þessum hópi betur.

Hylkin skal gleypa heil, óháð fæðuinntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, öðrum skyldum azól-samböndum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má gefa terfenadín samhliða hjá sjúklingum sem fá flúkónazól í endurteknum skömmtum, sem eru 400 mg á dag eða stærri, byggt á niðurstöðum rannsóknar á milliverkun eftir endurtekna skammta. Ekki má gefa sjúklingum sem fá flúkónazól önnur lyf samhliða sem vitað er að valda lengingu á QT-bili og eru umbrotin fyrir tilstilli cytókróm P450 (CYP) 3A4 ensímsins, s.s. císapríð, astemízól, pímozíð, kínídín og erytrómýsín (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sveppasýkingar í hársverði (*tinea capitis*/snoðsveppasýking)

Flúkónazól hefur verið rannsakað sem meðferð við sveppasýkingu í hársverði hjá börnum. Flúkónazól reyndist ekki betra en gríseófúlvín og heildartíðni árangurs var minni en 20%. Því á ekki að nota flúkónazól við sveppasýkingu í hársverði.

Sætumygla (*cryptococcosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirliggjandi um verkun flúkónazóls við meðferð sýkinga af völdum sætumyglu í öðrum líkamshlutum (t.d. lungum og húð), því er ekki hægt að ráðleggja um skammta.

Landlægar sveppasýkingar í djúpvefjum (*deep endemic mycosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirliggjandi um verkun flúkónazóls við meðferð annarra tegunda landlægra sveppasýkinga eins og *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis*, því er ekki hægt að ráðleggja um skammta.

Nýru

Gæta skal varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Lifur og gall

Gæta skal varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Flúkónazól hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tengt alvarlegri eiturvekun á lifur, þ.m.t. dauðsföllum, einkum hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi sjúkdóma. Í tilvikum þar sem eiturvekun á lifur hefur tengst flúkónazóli hefur ekki komið fram neitt greinilegt samband við heildardagskammt, meðferðarlengd, kyn eða aldur sjúklings. Eiturvekun á lifur af völdum flúkónazóls hefur yfirleitt gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Ef niðurstöður úr prófum á lifrastarfsemi eru óeðlilegar á meðan á meðferð með flúkónazóli stendur skal fylgjast náið með sjúklingi m.t.t. þróunar alvarlegri lifrarskemmda. Upplýsa skal sjúkling um einkenni sem benda til alvarlegra áhrifa á lifur (mikilvæg einkenni eru þróttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal meðferð með flúkónazóli tafarlaust og sjúklingurinn á að hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól-lyf, þ.m.t. flúkónazól, hafa verið tengd við lengingu á QT-bili á hjartalínuriti. Flúkónazól veldur lengingu á QT bili með því að hindra Rectifier kalsíum göng (Ikr). QT lenging af völdum annarra lyfja (svo sem amíódaróns) getur magnast upp með hömlum á cytókróm P450 (CYP) 3A. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tilkynnt um lengingu á QT-bili og torsades de pointes hjá sjúklingum sem nota flúkónazól. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga með marga truflandi áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm af byggingarlegum toga, röskun á blóðsaltajafnvægi og samhliða notkun annarra lyfja sem gætu hafa haft áhrif. Sjúklingar með blóðkalíumlækkun og langt gengna hjartabilun eru í aukinni hættu á að fá lífshættulegar taktruflanir frá sleglum og margbreytilegan sleglahraðtakt (*torsades de pointes*).

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

Vanstarfsemi í nýrnahettum

Vitað er að ketókónazól veldur vanstarfsemi í nýrnahettum og gæti þetta einnig átt við um flúkónazól þrátt fyrir að það hafi mjög sjaldan sést.

Vanstarfsemi nýrnahetta í tengslum við samhliða notkun prednisóns er lýst í kafla 4.5.

Halófantrín

Halófantrín hefur reynst valda lengingu á QTc-bili í ráðlögðum meðferðarskammti og það er CYP3A4 hvarfefni. Því er samhliða notkun flúkónazóls og halófantríns ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Húðviðbrögð

Sjúklingar hafa mjög sjaldan fengið skinnflögnun, s.s. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju, á meðan á meðferð með flúkónazóli stendur. Alnæmissjúklingum er hættara en öðrum við alvarlegum húðviðbrögðum af völdum margra lyfja. Ef útbrot, sem talin eru vera vegna flúkónazóls, koma fram hjá sjúklingi sem er á meðferð við yfirborðssveppasýkingu skal hætta frekari meðferð með lyfinu. Ef sjúklingar með ífarandi/altækar sveppasýkingar fá útbrot skal hafa náið eftirlit með þeim og hætta notkun flúkónazóls ef blöðrur og sár eða regnbogaroði koma fram.

Greint hefur verið frá lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um bráðaofnæmi (sjá kafla 4.3).

Cytókróm P450

Flúkónazól er öflugur hemill á virkni CYP2C9 og miðlungsöflugur hemill á CYP3A4. Flúkónazól er einnig hemill á CYP2C19. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá flúkónazól samhliða lyfjum sem hafa þröngt lækningarlegt bil og sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Terfenadín

Hafa skal nákvæmt eftirlit við gjöf flúkónazóls í skömmtum minni en 400 mg á dag samhliða 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

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Candizol 200 mg hylki

Asórúbín (E122)

Það getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun eftirfarandi lyfja er frábending:

Cisapríð: Tilkynt hefur verið um aukaverkanir á hjarta, þ.m.t. torsades de pointes, hjá sjúklingum sem fengið hafa flúkónazól og cisapríð samhliða. Í samanburðarrannsókn var sýnt fram á að samhliða gjöf 200 mg af flúkónazóli einu sinni á dag og 20 mg af cisapríði fjórum sinnum á dag leiddi til verulegrar aukningar á plasmagildum cisapríðs og lengingar á QTc-bili. Ekki má nota flúkónazól samhliða cisapríði (sjá kafla 4.3).

Terfenadín: Rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum vegna þess að fram hafa komið alvarlegar hjartsláttartruflanir í kjölfar lengingar á QTc-bili hjá sjúklingum sem fengu azól-sveppalyf ásamt terfenadíni. Í einni rannsókn með 200 mg dagskammti af flúkónazóli tókst ekki að sýna fram á lengingu á QTc-bili. Í annari rannsókn með 400 mg og 800 mg dagskömmtum af flúkónazóli var sýnt fram á að flúkónazól, tekið í skömmtum sem voru 400 mg á dag eða stærri, jók plasmagildi terfenadíns marktækt við samhliða notkun. Ekki má nota flúkónazól í skömmtum sem eru 400 mg á dag eða stærri ásamt terfenadíni (sjá kafla 4.3). Hafa skal nákvæmt eftirlit við samhliða gjöf terfenadíns og flúkónazóls í skömmtum sem eru minni en 400 mg.

Astemizól: Samhliða notkun flúkónazóls og astemizóls getur minnkað úthreinsun astemizóls. Aukningin sem verður á þéttni astemizóls í plasma getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum til torsades de pointes. Ekki má gefa flúkónazól samhliða astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð: Þó *in vivo* eða *in vitro* rannsóknir hafi ekki verið gerðar, getur samhliða gjöf flúkónazóls og pímózíðs hamlað umbrotum pímózíðs. Aukin þéttni pímózíðs í plasma getur valdið lengingu á QT-bili og mjög sjaldan torsades de pointes. Ekki má gefa flúkónazól samhliða pímózíði (sjá kafla 4.3).

Kínidín: Þó *in vivo* eða *in vitro* rannsóknir hafi ekki verið gerðar, getur samhliða gjöf flúkónazóls og kínidíns hamlað umbrotum kínidíns. Notkun kínidíns hefur verið tengd lengingu á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum torsades de pointes. Ekki má gefa flúkónazól samhliða kínidíni (sjá kafla 4.3).

Erytrómýsín: Samhliða notkun flúkónazóls og erytrómýsíns getur aukið hættuna á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, torsades de pointes) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má gefa flúkónazól samhliða erytrómýsín (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun eftirtalinna lyfja er ekki ráðlögð:

Halófantrín: Flúkónazól getur aukið plasmabéttni halófantríns vegna hamlandi áhrifa á CYP3A4. Samhliða notkun flúkónazóls og halófantríns getur aukið hættuna á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, torsades des pointes) og þar með skyndilegum hjartadauða. Þessa samsetningu skal forðast (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirtalinna lyfja:

Amíóðarón: Samhliða gjöf flúkónazóls og amíóðaróns getur valdið lengingu á QT-bili. Því skal gæta varúðar þegar lyfin eru gefin saman, sérstaklega við stóra skammta af flúkónazóli (800 mg).

Gæta skal varúðar og aðlaga skammt við samhliða notkun eftirtalinna lyfja:

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

Rífampisín: Samhliða gjöf flúkónazóls og rífampisíns leiddi til 25% minnkunar á AUC og styttri helmingunartíma flúkónazóls um 20%. Íhuga skal að auka skammt flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá rífampisín samhliða.

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

Hýdróklórtíazíð: Í rannsókn á milliverkunum jók endurtekin samhliða gjöf hýdróklórtíazíðs hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu flúkónazól, plasmabéttni flúkónazóls um 40%. Áhrif af þessari stærðargráðu ættu ekki að leiða til breytingar á skammti flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með þvagræsilyfjum.

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er miðlungs öflugur hemill cýtókróm P450 (CYP) ísóensímsins 2C9 og miðlungs öflugur hemill CYP3A4. Flúkónazól er einnig sterkur hemill á CYP2C19 ísóensím. Auk þeirra milliverkana sem sést hafa/verið staðfestar og nefndar eru hér á eftir, er hætta á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 og eru gefin samhliða flúkónazóli. Því skal gæta varúðar við notkun þessara samsetninga og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingunum. Ensímhamlandi áhrif flúkónazóls vara í 4–5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt vegna hins langa helmingunartíma flúkónazóls (sjá kafla 4.3).

Abrocitiníb: Flúkónazól (hemill á CYP2C19, 2C9, 3A4) jók útsetningu fyrir virka hluta abrocitiníbs um 155%. Ef gefið samhliða flúkónazóli skal stilla skammtinn af abrocitiníbi skv. leiðbeiningum í ávísunarupplýsingum fyrir abrocitiníb.

Alfentaníl: Við samhliða meðferð með flúkónazóli (400 mg) og alfentaníli í æð (20 míkrog/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC₁₀ fyrir alfentaníl tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt alfentaníls.

Amitriptylín, nortriptylín: Flúkónazól eykur verkun amitriptylíns og nortriptylíns. Mæla má 5-nortriptylín og/eða S-amitriptylín í upphafi samhliða meðferðar og eftir eina viku. Aðlaga skal skammt amitriptylíns/nortriptylíns ef þörf krefur.

Amfótericín B: Samhliða gjöf flúkónazóls og amfótericíns B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum sýndi eftirfarandi niðurstöður: svolítið aukin verkun gegn altækri sveppasýkingu af völdum C.

albicans, engin milliverkun við sýkingar innan höfuðkúpu vegna *Cryptococcus neoformans* og mótverkandi áhrif milli lyfjanna tveggja gegn altækri sýkingu vegna *Aspergillus fumigatus*. Klínísk þýðing niðurstaðna sem fengust úr þessum rannsóknum er ekki þekkt.

Segavarnarlyf: Eftir markaðssetningu hefur, eins og við á um önnur azól-sveppalyf, verið tilkynnt um blæðingu (mar, blóðnasir, blæðingu í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við lengingu prótrombín tíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samhliða warfaríni. Við samhliða meðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrombín tími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbrotum warfaríns fyrir tilstilli CYP2C9. Hafa skal nákvæmt eftirlit með prótrombín tíma hjá sjúklingum sem fá kúmarín eða indanedíon segavarnarlyf samhliða flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt blóðþynningarlyfsins.

Benzodíazepín (stuttverkandi), þ.e. mídazolám, tríazolám: Eftir inntöku mídazoláms olli flúkónazól verulegri aukningu á þéttni mídazoláms og auknum hughreyfiáhrifum. Samhliða inntaka 200 mg af flúkónazóli og 7,5 mg af mídazolámi jók AUC fyrir mídazolám 3,7-falt og lengdi helmingunartíma 2,2-falt. Samhliða gjöf 200 mg af flúkónazóli á dag og 0,25 mg af tríazolámi jók AUC fyrir tríazolám 4,4-falt og lengdi helmingunartíma 2,3-falt.

Við samhliða meðferð með flúkónazóli hafa sést aukin og lengd áhrif af tríazolámi. Ef samhliða meðferð með benzodíazepínum er nauðsynleg hjá sjúklingum sem fá meðferð með flúkónazóli, skal íhuga að minnka skammt benzodíazepínsins og hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingunum.

Karbamazepín: Flúkónazól hamlar umbrotum karbamazepíns og sést hefur 30% aukning á karbamazepíni í sermi. Hætta er á eiturverkun af völdum karbamazepíns. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt karbamazepíns, út frá mælingu á þéttni/verkun.

Kalsíumgangalokar: Ákveðnir kalsíumgangalokar (nífedipín, isradipín, amlódipín, verapamíl og felódipín) eru umbrotnir fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur aukið altæka útsetningu kalsíumgangaloka. Títt eftirlit með aukaverkunum er ráðlagt.

Celecoxíð: Við samhliða meðferð með flúkónazóli (200 mg á dag) og celecoxíði (200 mg) jukust C_{max} og AUC fyrir celecoxíð um annars vegar 68% og hins vegar 134%. Nauðsynlegt getur verið að helminga skammt celecoxíðs við notkun ásamt flúkónazóli.

Cýklófosfamíð: Samsett meðferð með cýklófosfamíði og flúkónazóli leiðir til aukningar á þéttni bílírúbíns í sermi og kreatíníns í sermi. Samsetninguna má nota ef tekið er aukið tillit til hættu af völdum aukinnar þéttni bílírúbíns og kreatíníns í sermi.

Fentanýl: Tilkynnt hefur verið um eitt banvænt tilfelli fentanýlreitrunar vegna hugsanlegrar milliverkunar fentanýls og flúkónazóls. Hjá heilbrigðum einstaklingum var auk þess sýnt fram á að flúkónazól seinkaði brotthvarfi fentanýls verulega. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt fentanýls.

HMG-CoA redúktasahemlar: Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst (skammtaháð) þegar flúkónazól er gefið samhliða HMG-CoA redúktasahemlum sem umbrotnir eru fyrir tilstilli CYP3A4, eins og atorvastatín og simvastatín, eða fyrir tilstilli CYP2C9, eins og flúvastatín (minnkuð umbrot statínsins í lifur). Ef samhliða meðferð er nauðsynleg skal fylgjast með einkennum vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingnum og hafa eftirlit með kreatínínása.

Hætta skal notkun HMG-CoA redúktasahemla ef greinileg aukning á kreatínínása kemur fram eða ef grunur er um vöðvakvilla/rákvöðvalýsu eða slíkt er staðfest. Minni skammtar af HMG-CoA redúktasahemlum gætu verið nauðsynlegir eins og sagt er til um í upplýsingum um ávísun statína.

Ibrútíníð: Miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar eins og flúkónazól auka þéttni ibrútíníðs í plasma og geta aukið hættu á eiturverkun. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun lyfjanna skal minnka skammt ibrútíníðs í 280 mg á dag (tvö hylki) á því tímabili sem hemillinn er notaður og viðhafa nákvæmt eftirlit.

Ivacaftor (eitt og sér eða ásamt lyfjum í sama flokki): Samhliða gjöf ivacaftors, sem eykur áhrif CFTR-jónaganga (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), jók útsetningu fyrir ivacaftori 3-falt og útsetningu fyrir hýdroxýmetyl-ivacaftori (M1) 1,9-falt. Nauðsynlegt er að minnka skammtinn af ivacaftor (eitt og sér eða samsettan) skv. leiðbeiningum um ávísun á ivacaftor.

Olaparíb: Miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar, eins og flúkónazól, auka þéttni olaparíbs í plasma; samhliða notkun er ekki ráðlögð. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun skal takmarka skammt olaparíbs við 200 mg tvisvar á dag.

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

Cíklósporín: Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC cíklósporíns. Við samhliða meðferð með 200 mg af flúkónazóli á dag og cíklósporíni (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir cíklósporín 1,8-falt. Þessa samsetningu má nota með því að minnka skammtinn af cíklósporíni, út frá þéttni cíklósporíns.

Everólímus: Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur flúkónazól aukið sermiþéttni everólímus með hömlun á CYP3A4.

Sírólímus: Flúkónazól eykur þéttni sírólímus í plasma, sennilega með því að hamla umbrotum sírólímus sem verða fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glykópróteins. Þessa samsetningu má nota með því að aðlaga skammt sírólímus, byggt á mælingu á verkun/þéttni.

Takrólímus: Flúkónazól getur aukið þéttni takrólímus í sermi allt að 5-falt eftir inntöku, vegna hömlunar á umbrotum takrólímus sem verður fyrir tilstilli CYP3A4 í þörmum. Engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum hafa sést þegar takrólímus er gefið í æð. Hækkun gildi takrólímus hafa verið tengd eiturverkun á nýru. Minnka skal skammt takrólímus sem gefinn er til inntöku, byggt á þéttni takrólímus.

Lósartan: Flúkónazól hamlar umbrotum lósartans í virka umbrotsefnið (E-3174), sem er ábyrgt fyrir meirihluta angíótensín II viðtakablokkunarinnar sem verður við meðferð með lósartani. Hafa skal stöðugt eftirlit með blóðþrýstingi hjá sjúklingum.

Lurasidón: Miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar eins og flúkónazól geta aukið plasmaþéttni lurasidóns. Ef ekki er hægt að forðast samhliðanotkun skal minnka skammtinn af lurasidóni skv. leiðbeiningum í ávísunarupplýsingum.

Metadón: Flúkónazól getur aukið þéttni metadóns í sermi. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt metadóns.

Bólgueyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID): C_{max} og AUC fyrir flúrbíprófen jókst um annars vegar 23% og hins vegar 81% við gjöf samhliða flúkónazóli, samanborið við gjöf flúrbíprófens eins sér. Á svipaðan hátt jókst C_{max} og AUC fyrir lyfjafræðilega virku ísómeruna [S-(+)-íbuþrófen] um annars vegar 15% og hins vegar 82% þegar flúkónazól var gefið samhliða óljósvirku (racemic) íbuþrófeni (400 mg), samanborið við gjöf óljósvirks íbuþrófens eins sér. Þó það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega, getur flúkónazól aukið altæka útsetningu annarra bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP2C9 (t.d. naproxen, lornoxíkam, meloxíkam, díklófenak). Ráðlagt er að hafa títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkun tengdum bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Aðlaga getur þurft skammt bólgueyðandi gigtarlyfjanna (NSAID).

Fenýtóín: Flúkónazól hamlar umbrotum fenýtóíns í lifur. Samhliða, endurtekin gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóini í æð olli 75% aukningu á AUC_{24} og 128% aukningu á C_{min} fyrir fenýtóin. Við samhliða meðferð á að fylgjast með þéttinigildum fenýtóíns í sermi til að forðast eiturverkun af völdum fenýtóíns.

Prednisón: Tilkynt var um tilvik þar sem bráð skerðing varð á starfsemi nýrnahettna hjá sjúklingi með ígrædda lifur sem fékk meðferð með prednisóni, þegar þriggja mánaða meðferð með flúkónazóli

var hætt. Aukning virðist hafa orðið á CYP3A4 virkni þegar meðferðinni með flúkónazóli var hætt sem olli auknum umbrotum prednisóns.

Hafa skal nákvæmt eftirlit með skerðingu á starfsemi nýrnahetna hjá sjúklingum á langtíma meðferð með flúkónazóli og prednisóni, þegar meðferð með flúkónazóli er hætt.

Rífabútín: Flúkónazól eykur þéttni rífabútíns í sermi, sem leiðir til aukningar á AUC fyrir rífabútín um allt að 80%. Tilkynnt hefur verið um æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól og rífabútín samhliða. Við samsetta meðferð skal hafa í huga einkenni eiturverkunar rífabútíns.

Saquínavír: Flúkónazól eykur AUC fyrir saquínavír um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar á umbrotum saquínavírs í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og hömlunar á P-glýkópróteini. Milliverkun við saquínavír/rítónavír hefur ekki verið rannsökuð og gæti verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt saquínavírs.

Súlfónýlúrealyf: Flúkónazól hefur reynst lengja helmingunartíma í sermi fyrir súlfónýlúrealyf sem gefin eru til inntöku (t.d. klórprópamíð, glíbenklamíð, glípízíð, tolbutamíð) við samhliða gjöf hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Við samhliða gjöf er ráðlagt að hafa títt eftirlit með blóðsykri og minnka skammt súlfónýlúrealyfja eftir þörf.

Þeófyllín: Í rannsókn á milliverkunum með samanburði við lyfleysu, olli gjöf 200 mg af flúkónazóli í 14 daga 18% lækkun á meðalhraða úthreinsunar þeófyllíns úr plasma. Fylgjast skal með teiknum eiturverkunar þeófyllíns hjá sjúklingum sem fá stóran skammt af þeófyllíni eða eiga af öðrum ástæðum aukna hættu á eiturverkun þeófyllíns þegar þeir fá flúkónazól. Breyta skal meðferðinni ef teikn eiturverkunar koma fram.

Tofacitiníb: Útsetning fyrir tofacitiníbi er aukin þegar tofacitiníb er gefið samtímis lyfjum sem valda bæði miðlungi mikilli hömlun á CYP3A4 og öflugri hömlun á CYP2C19 (t.d. flúkónazól). Því er ráðlagt að minnka skammt tofacitiníbs í 5 mg einu sinni á dag þegar lyfið er gefið ásamt slíkum lyfjum.

Tolvaptan: Útsetning fyrir tolvaptani er marktækt aukin (200% aukning á AUC; 80% aukning á C_{max}) þegar tolvaptan, hvarfefni fyrir CYP3A4, er gefið samhliða flúkónazóli, sem er miðlungi öflugur hemill á virkni CYP3A4, með hættu á marktækri aukningu á aukaverkunum, einkum verulegri þvagræsingu, vökvaskorti og bráðri nýrnabilun. Við samhliða notkun á að minnka skammt af tolvaptani samkvæmt leiðbeiningum í upplýsingum um ávísun tolvaptans og fylgjast á títt með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast tolvaptani.

Vinca-alkalóíðar: Þó það hafi ekki verið rannsakað getur flúkónazól aukið plasmagildi vinca-alkalóíða (t.d. vincristíns og vinblastíns) og valdið eiturverkun á taugar, sem er hugsanlega vegna hamlandi áhrifa á CYP3A4.

A-vítamín: Tilkynnt hefur verið um aukaverkun á miðtaugakerfi í formi sýndarheilaæxlis (pseudotumour cerebri) hjá einum sjúklingi sem fékk samsetta meðferð með A-vítamínsýru (all-trans-retinoid acid) og flúkónazóli, sem hvarf eftir að meðferð með flúkónazóli var hætt. Þessa samsetningu má nota en hafa skal í huga tíðni aukaverkana á miðtaugakerfi.

Voríkónazól: (CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 hemill): Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið voríkónazól til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti á degi 1, síðan 200 mg á 12 klst. fresti í 2,5 dag) og flúkónazól til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst. fresti í 4 daga) jókst C_{max} fyrir voríkónazól að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC_{τ} fyrir voríkónazól jókst að meðaltali um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið sýnt fram á hve mikið þarf að minnka skammt eða skammtatíðni voríkónazóls og flúkónazóls til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast voríkónazóli ef voríkónazól er notað strax á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín: Flúkónazól eykur C_{max} og AUC fyrir zídóvúdín um annars vegar 84% og hins vegar 74%, vegna u.þ.b. 45% skerðingar á úthreinsun zídóvúdíns til inntöku. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist einnig um u.þ.b. 128% í kjölfar samsettrar meðferðar með flúkónazóli. Hafa skal eftirlit með

aukaverkunum tengdum zídóvúdíni hjá sjúklingum sem fá þessa samsetningu. Íhuga má að minnka skammt zídóvúdíns.

Azitrómýsín: Í opinni, slembiraðaðri, þriggja-leiða víxlrannsókn (three-way crossover study) hjá 18 heilbrigðum einstaklingum var metið hvort stakur 1.200 mg skammtur af azitrómýsíni til inntöku hefði áhrif á lyfjahvörf staks 800 mg skammts af flúkónazóli til inntöku, auk þess sem áhrif flúkónazóls á lyfjahvörf azitrómýsíns voru metin. Engin marktæk lyfjahvarfamilliverkun varð á milli flúkónazóls og azitrómýsíns.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku Tvær rannsóknir á lyfjahvörfum með samsettu getnaðarvarnarlyfi til inntöku hafa verið gerðar með endurteknum skömmtum af flúkónazóli. Í rannsókninni með 50 mg af flúkónazóli sáust engin þýðingarmikil áhrif á hormónagildi, en við 200 mg á dag jókst AUC fyrir etínýlestradíól og levónorgestrel um annars vegar 40% og hins vegar 24%. Því er ólíklegt að endurteknir skammtar af flúkónazóli hafi áhrif á verkun samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

Læknar skulu vera meðvitaðir um að rannsóknir á milliverkun við önnur lyf hafa ekki verið framkvæmdar en að slíkar milliverkanir kunni að koma fram.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungar

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 meðferðarlotur má íhuga getnaðarvarnir, eftir því sem við á, hjá konum sem geta orðið þungar meðan á meðferð stendur og í eina viku eftir síðasta skammt.

Meðganga

Áhorfsrannsóknir benda til aukinnar hættu á 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 ≤ 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 ≤ 450 mg, samanborið við konur sem fengu meðferð með azólum til staðbundinnar notkunar og u.þ.b. 4 viðbótartilvik 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 lærbein og samvöxt beina í upphandlegg og framhandlegg (radio-humeral synostosis). Orsakatengsl milli notkunar flúkónasóls og þessara fæðingargalla eru óljós.

Ekki á að nota flúkónazól á meðgöngu, hvorki í hefðbundnum skömmtum eða í skemmri meðferð, nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki á að nota flúkónazól í stórum skömmtum og/eða til langvarandi meðferðar á meðgöngu nema sjúklingurinn sé hugsanlega með lífshættulega sýkingu.

Brjóstgjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólk í samsvarandi þéttni og í plasma (sjá kafla 5.2). Hægt er að halda brjóstgjöf áfram eftir stakan 150 mg skammt af flúkónazóli. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazóli. Hafa skal í huga ávinning brjóstgjafar á þroska og heilbrigði barns ásamt klínískri þörf móðurinnar fyrir flúkónazól og hugsanlegar aukaverkanir á brjóstmylkinginn af völdum flúkónasóls eða undirliggjandi ástands móðurinnar.

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 flúkónasóls á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vara á sjúklinga við hættu á sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) meðan á notkun flúkónasóls stendur og ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfs

Tilkynnt hefur verið um lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) í tengslum við meðferð með flúkónazóli (sjá kaflann „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

Algengustu ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru höfuðverkur, kviðverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst, aukning á alanín-amínótransferasa, aukning á aspartat-amínótransferasa, aukning á alkalískum-fosfatasa í blóði og útbrot.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir sem sést hafa við meðferð með flúkónazóli í eftirfarandi tíðni: 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 $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð	
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi	
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Kólesterólhækkun, aukning á þriglýseríðum í blóði, blóðkalíumlækkun	
Geðræn vandamál		Svefnhöfgi, svefnleysi		
Taugakerfi	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl,	Skjálfti	

		breyting á bragðskyni		
Eyru og völundarhús		Svimi		
Hjarta			<i>Torsades de pointes</i> (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4).	
Meltingarfæri	Kviðverkur, uppköst, niðurgangur, ógleði	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur		
Lifur og gall	Aukning á alanínamínótransf erasa (sjá kafla 4.4), aukning á aspartatamínótransf erasa (sjá kafla 4.4), aukning á alkalískum fosfatasa í blóði (sjá kafla 4.4)	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), aukning á bilirúbíni (sjá kafla 4.4)	Lifrabílin (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), skemmdir á lifrarfrumum (sjá kafla 4.4)	
Húð og undirhúð	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot* (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardreplos húðþekju (sjá kafla 4.4), Stevens-Johnson heilkenni (sjá kafla 4.4), bráður útbreiddur graftarbóluroði (sjá kafla 4.4), skinnflagningshúð bólga, ofnæmisbjúgur, búgur í andliti, hárlos	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni)
Stoðkerfi og bandvefur		Vöðvaverkir		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Preyta, lasleiki, þróttleysi, hiti		

* þ.m.t. endurtekin staðbundin lyfjaútbrot (fixed drug eruption)

Börn

Mynstur og tíðni aukaverkana og frávik í rannsóknaniðurstöðum sem skráð var í klínískum rannsóknum hjá börnum, að undanskilinni notkun lyfsins við candidasýkingu á kynfærum hjá börnum, var sambærilegt við það sem sást 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 til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun flúkónazóls ásamt ofskynjunum og vænisýki samhliða.

Meðhöndlun

Ef ofskömmun verður, gæti einkennabundin meðferð (ásamt stuðningsmeðferð og magaskolun ef þörf krefur) verið fullnægjandi.

Flúkónazól er að verulegu leyti skilið út með þvagi; öflug þvagræsing myndi sennilega auka brothvarfshraðann. Þriggja klst. blóðskilunarlotu lækkar plasmagildi um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækra notkunar, tríazolafleiður, ATC flokkur: J02A C01

Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Helsti verkunarháttur þess er hömlun á afmetýlingu 14-alfa-lanósteróls fyrir tilstilli cytókróm P-450 hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun ergósteróls hjá sveppum. Uppsöfnun 14-alfa-metylsteróla tengist eftirfylgjandi tapi ergósteróls úr frumuhimnu sveppa og getur verið ástæðan fyrir sveppaeyðandi virkni flúkónazóls. Flúkónazól hefur reynst sértækara fyrir cytókróm P-450 ensím hjá sveppum en fyrir mismunandi cytókróm P-450 ensímkerfi hjá spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazóli á dag í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá körlum né þéttni stera hjá konum á barneignaraldri.

200 mg til 400 mg af flúkónazóli á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á gildi stera sem myndast í líkamanum né heldur á ACTH eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazóli hafa ekki áhrif á umbrot þess.

Næmi in vitro

In vitro sýnir flúkónazól sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum *Candida* tegundum (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. Næmisviðmið (MIC) og faraldsfræðileg viðmið (epidemiological cut-off value, ECOFF) fyrir flúkónazól eru hærra fyrir *C. guilliermondii* en fyrir *C. albicans*.

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

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í rannsóknum á dýrum hafa sést tengsl á milli MIC-gilda og verkunar gegn tilraunasýkingum með *Candida*-tegundum. Í klínískum rannsóknum hefur sést nánast 1:1 línulegt samband á milli AUC og skammts af flúkónazóli. Einnig er beint en ófullkomið samband á milli AUC eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar sveppasýkingar í munni, og í minna mæli sveppasýkingar í blóði við meðferð. Á svipaðan hátt er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa hærra MIC-gildi fyrir flúkónazól.

Leið(ir) til ónæmis

Candida-tegundir hafa þróað með sér nokkrar leiðir til ónæmis fyrir azólsveppalyfjum. Þekkt er að sveppategundir sem hafa þróað eina eða fleiri af þessum leiðum hafa mikinn lágmarksheftistyrk (minimum inhibitory concentrations; MIC) flúkónazóls, sem hefur neikvæð áhrif á verkun *in vivo* og klínískt.

Algengasta leið til ónæmis hjá *Candida*-tegundum, sem yfirleitt eru næmar, nýtir sér þau ensím sem azól-lyf beinast að, en þau taka þátt í nýmyndun ergósteróls. Ónæmi getur komið fram við stökkbreytingu, við aukna myndun ensíms, vegna útflæðiferla fyrir lyf eða vegna þróunar uppþótarferla.

Tilkynnt hefur verið um ofanáskýkingar (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 nota önnur sveppalyf. Leiðir til ónæmis hafa ekki verið upplýstar til fulls hjá sumum *Candida*-tegundum sem eru með eðlislægt ónæmi (*C. krusei*) eða eru að þróa með sér ónæmi (*C. auris*).

EUCAST viðmið

Byggt á gögnum 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 (2020)-útgáfa 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, útgáfa 10.0, gildir frá 2020-02-04). Viðmiðunum hefur svo verið skipt í tegundaósertæk viðmið, sem hafa einkum verið ákvörðuð út frá gögnum um lyfjahvörf og lyfhrif, og eru óháð MIC gildi einstakra tegunda, og tegundasértæk viðmið fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Viðmiðin eru sýnd í töflunni hér á eftir:

Sveppalyf	Tegundasértæk viðmið (N≤/Ó>) í mg/L						Tegunda ósertæk viðmið ^A N≤/Ó> í mg/L
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

N = Næmar, Ó = Ónæmar

A = Tegundaósertæk viðmið hafa einkum verið ákvörðuð út frá gögnum um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildi einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreint sértækt viðmið.

-- = Næmispröfun er ekki ráðlögð, þar sem lyfið hentar ekki til meðferðar við tegundinni.

*= *C. glabrata* is er í heild sinni í næmisflokk I. Túlka á næmisviðmið fyrir *C. glabrata* þannig að tegundin sé ónæm ef þau eru hærri en 16 mg/l. Flokkurinn „Næmar“ (≤0,001 mg/l) er eingöngu til að forðast að flokka stofna í næmisflokk I ranglega í næmisflokk Ó. Næmisflokkur I = „Næmar, með hærri þéttni sýklalyfs (susceptible, increased exposure)“: Örvera er flokkuð sem næm, með hærri þéttni sýklalyfs, ef miklar líkur eru á að sýking svari meðferð að því tilskildu að aukin þéttni sýklalyfs náist á sýkingarstað með því að breyta skömmtun eða með uppsöfnun lyfsins á sýkingarstað.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf flúkónazóls eru svipuð hvort sem það er gefið í æð eða til inntöku.

Frásog

Flúkónazól frásogast vel eftir inntöku, og plasmagildi (og altækt aðgengi) er meira en 90% af því gildi sem næst við gjöf í æð.

Samhliða neysla fæðu hefur ekki áhrif á frásog eftir inntöku. Hámarksþéttni í plasma næst eftir 0,5–1,5 klst. þegar lyfið er tekið inn á fastandi maga og helmingunartími brotthvarfs úr plasma er um það bil 30 klst. Plasmþéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Eftir inntöku eins skammts á dag nást 90% af stöðugum plasmagildum eftir 4–5 daga.

Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta degi), sem er tvöfaldur venjulegur dagskammtur, nást plasmagildi sem eru um 90% af stöðugum plasmagildum á öðrum degi.

Dreifing

Dreifingarrúmmál samsvarar heildarvatnsmagni í líkamanum. Binding við plasmaprótein er lítil (11–12%).

Flúkónazól dreifist í alla líkamsvökva sem rannsakaðir hafa verið. Gildi flúkónazóls í munnvatni og hráka eru svipuð og plasmagildi. Hjá sjúklingum með mengisbólgu af völdum sveppa eru gildi flúkónazóls í heila- og mænuvökva u.þ.b. 80% af samsvarandi plasmagildum.

Í hornlagi húðar (stratum corneum), yfir- og undirhúð og í svita næst mikil þéttni flúkónazóls, sem er meiri en í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni flúkónazóls 73 míkróg/g eftir 12 daga og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var þéttin enn 5,8 míkróg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var þéttni flúkónazóls í hornlagi húðar 23,4 míkróg/g á 7. degi og 7 dögum eftir annan skammt var hún enn 7,1 míkróg/g.

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

Umbrot

Flúkónazól er einungis umbrotið að litlu leyti. Aðeins 11% af geislavirkum skammti eru skilin út í þvagi á breyttu formi. Flúkónazól er miðlungs öflugur hemill á CYP2C9 og CYP3A4 ísóensím (sjá kafla 4.5). Flúkónazól er einnig sterkur hemill á CYP2C19 ísóensím.

Brotthvarf

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klst. Lyfið er að mestu leyti skilið út um nýru og um 80% af gefnum skammti eru skilin út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínúthreinsun. Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

Langur helmingunartími brotthvarfs úr plasma liggur til grundvallar staksskammtameðferðar við candidasýkingu í leggöngum og skömmtun einu sinni á dag og einu sinni í viku vegna annarra ábendinga.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 20 ml/mín.) jókst helmingunartími úr 30 klst. í 98 klst. Þar af leiðandi er nauðsynlegt að minnka skammt. Hægt er að fjarlægja flúkónazól með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klst. hafa u.þ.b. 50% af flúkónazóli verið fjarlægð úr blóðinu.

Lyfjahvörf við brjóstgjöf

Í rannsókn á lyfjahvörfum hjá tíu konum með barn á brjósti, sem hættu brjóstgjöf ungbarna sinna tímabundið eða að fullu, var þéttni flúkónazóls í plasma og brjóstamjólki mæld í 48 klst. eftir stakan 150 mg skammt af flúkónazóli. Þéttni flúkónazóls sem mældist í brjóstamjólki var að meðaltali u.þ.b. 98% af þéttni lyfsins í plasma móður. Meðal hámarksþéttni í brjóstamjólki (mean peak breast milk concentration) mældist 2,61 mg/l, 5,2 klst. eftir skammt. Áætlaður dagskammtur flúkónazóls sem brjóstmylkingur fær úr brjóstamjólki, byggt á að meðal hámarksþéttni mjólkur, er 0,39 mg/kg/dag (gert ráð fyrir að mjólkurneysla ungbarnsins sé u.þ.b. 150 ml/kg/dag), sem er u.þ.b. 40% af ráðlögðum skammti nýbura (<2 vikna gömlum) eða 13% af ráðlögðum skammti ungbarna við candidasýkingum í slímhúð.

Börn

Lagt var mat á upplýsingar um lyfjahvörf hjá 113 börnum úr 5 rannsóknum; 2 stakskammta rannsóknum, 2 rannsóknum með endurteknum skömmtum og einni rannsókn hjá fyrirburum. Ekki var hægt að túlka upplýsingar úr einni rannsókn vegna breytingar á samsetningu lyfsins á meðan á rannsókninni stóð. Viðbótarupplýsingar voru einnig tiltækar úr rannsókn í tengslum við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt (compassionate use study).

Eftir gjöf 2–8 mg/kg af flúkónazóli hjá börnum á aldrinum 9 mánaða til 15 ára var AUC u.þ.b. 38 míkrog•klst./ml fyrir hverja 1 mg/kg skammtaeyningu. Meðalhelmingunartími 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 staks skammts lengdist helmingunartími brotthvarfs flúkónazóls úr plasma í u.þ.b. 24 klst. Þetta er sambærilegt við helmingunartíma brotthvarfs flúkónazóls úr plasma eftir staka gjöf af 3 mg/kg í æð 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. Meðalaldur við fyrsta skammt var 24 klst. (á bilinu 9–36 klst.) og meðalfæðingarþyngd var 0,9 kg (á bilinu 0,75–1,10 kg) hjá 12 fyrirburum eftir meðgöngu sem var að meðaltali u.þ.b. 28 vikur. Sjö sjúklingar luku rannsókninni. Gefnir voru að hámarki fimm 6 mg/kg skammtar af flúkónazóli með innrennsli í æð á 72 klst. fresti. Meðalhelmingunartími var 74 klst. (á bilinu 44–185 klst.) á 1. degi og minnkaði með tímanum í að meðaltali 53 klst. (á bilinu 30–131 klst.) á 7. degi og 47 klst. (á bilinu 27–68 klst.) á 13. degi. Flatarmál undir ferli (AUC) var 271 míkrog•klst./ml (á bilinu 173–385 míkrog•klst./ml) á 1. degi og jókst í að meðaltali 490 míkrog•klst./ml (á bilinu 292–734 míkrog•klst./ml) á 7. degi og minnkaði í að meðaltali 360 míkrog•klst./ml (á bilinu 167–566 míkrog•klst./ml) á 13. degi. Dreifingarrúmmál var 1.183 ml/kg (á bilinu 1.070–1.470 ml/kg) á 1. degi og jókst með tíma í að meðaltali 1.184 ml/kg (á bilinu 510–2.130 ml/kg) á 7. degi og 1.328 ml/kg (á bilinu 1.040–1.680 ml/kg) á 13. degi.

Aldraðir

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 þvagræsilyf samhliða. C_{max} var 1,54 míkrog/ml og náðist 1,3 klst. eftir að skammtur var gefinn. Meðalgildi AUC var $76,4 \pm 20,3$ míkrog•klst./ml, og helmingunartími var að meðaltali 46,2 klst. Þessi lyfjahvarfagildi eru hærri en sambærileg gildi hjá heilbrigðum ungum karlkyns sjálfboðaliðum. Samhliða gjöf þvagræsilyfja olli ekki marktækum breytingum á AUC eða C_{max} . Að auki voru gildi fyrir kreatínínúthreinsun (74 ml/mín), hlutfall lyfsins sem skilið var út óbreytt í þvagi (0–24 klst., 22%) og áætluð úthreinsun flúkónazóls um nýru (0,124 ml/mín./kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Því virtist breyting á dreifingu og brotthvarfi flúkónazól hjá öldruðum tengjast minni nýrnastarfsemi hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum sást verkun einungis við útsetningu sem talin var vera það mikið umfram þá útsetningu sem gera má ráð fyrir hjá mönnum að hún hefði ekki þýðingu fyrir klíníska notkun.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum sem meðhöndlaðar voru með 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag til inntöku í 24 mánuði (um það bil 2–7 sinnum stærri en ráðlagður skammtur fyrir menn). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlkyns rottum sem meðhöndlaðar voru 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 eitelfrumum úr músum. Rannsóknir á erfðaeftni í frumum *in vivo* (beinmergsfrumur í músum, eftir gjöf flúkónazóls til inntöku) og *in vitro* (eitelfrumur úr mönnum sem útsettar voru fyrir 1.000 míkrog/ml af flúkónazóli) sýndu engin merki um stökkbreytingu á litningum.

Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði hvorki áhrif á frjósemi karlkyns eða kvenkyns rottna sem meðhöndlaðar voru með 5, 10 eða 20 mg/kg skömmtum á dag til inntöku, eða 5, 25 eða 75 mg/kg skömmtum á dag í æð.

Engin áhrif sáust á fóstur við 5 eða 10 mg/kg skammt; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fjölgun rifbeina, víkkun nýraskjóðu) og seinkun beinmyndunar sást við 25 og 50 mg/kg og stærri

skammta. Við skammt 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 skammt til inntöku og hjá nokkrum móðurdýrum sem fengu 20 mg/kg eða 40 mg/kg skammt í æð varð got erfitt eða dróst á langinn. Truflanir á goti endurspegluðust í örlítilli fjölgun unga sem fæddust dauðir og fækkun á fjölda nýfæddra unga sem lifðu eftir að þessir skammtar höfðu verið notaðir. Áhrifin á got 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

Innihald hylkis

Laktósaæinhýdrat

Maíssterkja

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumlárylsúlfat

Magnesíumsterat

Candizol 50 mg hörð hylki

Candizol 100 mg hörð hylki

Candizol 150 mg hörð hylki

Hylkisskel

Títantvíoxíð (E171)

Skærblátt FCF-litarefni (E133)

Gelatín

Candizol 200 mg hörð hylki

Hylkisskel

Títantvíoxíð (E171)

Skærblátt FCF-litarefni (E133)

Asórúbín (E122)

Gelatín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Candizol 50 mg hörð hylki

Gegnsæjar eða hvítar ógegnsæjar PVC/PVdC – álpynnupakkningar með 1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 eða 500 hylkjum.

Candizol 100 mg hörð hylki

Gegnsæjar eða hvítar ógegnisæjar PVC/PVdC – álpynnupakkningar með 7, 10, 14, 16, 20, 28, 30, 50 (1 x 50), 60 eða 100 hylkjum.

Candizol 150 mg hörð hylki

Gegnsæjar eða hvítar ógegnisæjar PVC/PVdC – álpynnupakkningar með 1, 2, 4, 6, 7 eða 12 hylkjum.

Candizol 200 mg hörð hylki

Gegnsæjar eða hvítar ógegnisæjar PVC/PVdC – álpynnupakkningar með 1, 2, 4, 7, 10, 12, 14, 20, 30, 50 eða 100 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Virka efnið flúkónazól kemur oft fyrir í yfirborðsvatni. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holland.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/036/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. ágúst 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

30. maí 2024.