

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

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

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur virka efnið fluconazolum INN 50 mg, 150 mg eða 200 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 50 mg tafla inniheldur 41 mg af laktósaeinhýdrati.
Hver 150 mg tafla inniheldur 123 mg af laktósaeinhýdrati.
Hver 200 mg tafla inniheldur 164 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

Útlit:

Hylki 50 mg: Hvít og fölblá hylki sem innihalda hvítt duft.
Hylki 150 mg: Hvít hylki sem innihalda hvítt duft.
Hylki 200 mg: Hvít og blá hylki sem innihalda hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

Ábendingar fyrir flúkónazól meðferð fyrir fullorðna:

- Mengisbólga af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjumygla (coccidioidomycosis) (sjá kafla 4.4).
- Ífarandi hvítsveppasýking.
- Hvítsveppasýking í slímhúðum, þ.m.t. í munnholi og koki, hvítsveppasýking í vélinda, hvítsveppamiga og langvinn slímu- og húðhvítsveppasýking.
- Langvinn rýrnun í munnviðvegg vegna hvítsveppasýkingar (sár undan gervitönnum) ef góð tannhirða og staðbundin meðferð reynast ekki fullnægjandi.
- Hvítsveppasýking í leggöngum, bráð eða endurtekin, þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Húfubólga af völdum hvítsveppa (*Candida balanitis*) þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Húðsveppasýkingar, þ.m.t. fótisveppir (*tinea pedis*), búksveppir (*tinea corporis*), klofsveppir (*tinea cruris*), litbrigðamygla (*tinea versicolor*) og hvítsveppasýkingar í húð þegar ábending er fyrir altækri meðferð.
- Naglsveppur (*tinea unguium/onychomycosis*) þegar önnur lyf eru ekki talin henta.

Ábendingar fyrir notkun flúkónazóls fyrir fullorðna í forvarnarskygni:

- Endurvakning mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá sjúklingum í áhættuhópi fyrir endurkomu.

- Endurtekin hvítveppasýking í munnholi og koki eða vélinda hjá HIV sýktum sjúklingum sem eru í áhættuhópi fyrir endurkomu.
- Til að fækka tilvikum endurtekinna hvítveppasýkinga í leggöngum (4 eða fleiri tilvik á ári).
- Fyrirbyggjandi meðferð við hvítveppasýkingum 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 ráðlagt fyrir fullburða nýbura, ungbörn, smábörn, börn og unglinga á aldrinum 0 til 17 ára:

Flúkónazól er notað við meðferð á hvítveppasýkingum í slímhúð (í munnholi og koki, vélinda), ífarandi hvítveppasýkingum, mengisbólgu af völdum sætumyglu og sem forvörn gegn hvítveppasýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum. Flúkónazól má nota sem viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja versnun mengisbólgu af völdum sætumyglu 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 hinsvegar aðlaga meðferðina í samræmi við þær.

Styðjast skal við opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammta skal miða við eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Halda skal áfram meðhöndlun sýkinga sem krefjast fjölskammta meðferðar þar til klínískir mælikvarðar eða niðurstöður úr rannsóknum sýna að virk sveppasýking sé ekki lengur til staðar. Ófullnægjandi lengd meðferðar getur leitt til að sýkingin taki sig upp að nýju.

Fullorðnir

Ábendingar		Skammtar	Lengd meðferðar
Sætumygla	- Meðferð við mengisbólgu af völdum sætumyglu.	Hleðsluskammtur: 400 mg á fyrsta degi. Síðan 200 mg til 400 mg daglega.	Venjulega minnst 6 til 8 vikur. Við lífshættulegar sýkingar má auka skammtinn í 800 mg.
	- Viðhaldsmeðferð til að koma í veg fyrir versnun mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá sjúklingum í áhættuhópi fyrir endurkomu.	200 mg daglega.	200 mg skammtur daglega ótímabundið.
Þekjumygla		200 mg til 400 mg.	11 mánuðir og upp í 24 mánuði eða lengur, mismunandi eftir sjúklingi. 800 mg daglega koma til álita við sumum sýkingum, sérstaklega mengissjúkdómi.

Ábendingar		Skammtar	Lengd meðferðar
Ífarandi hvítsveppasýking		Hleðsluskammtur: 800 mg á fyrsta degi. Síðan 400 mg daglega.	Við hvítsveppasýkingu í blóði er almennt mælt með 2 vikna meðferð eftir fyrstu neikvæðu ræktunarniðurstöðu úr blóði og eftir að merki og einkenni hvítsveppasýkingarinnar eru horfin.
Meðferð við hvítsveppa-sýkingu í slímhúð	- Hvítsveppasýking í munnholi og koki.	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi. Síðan 100 mg til 200 mg daglega.	7 til 21 dagur (þar til hvítsveppasýking í munnholi og koki er á undanhaldi). Lengri meðferð getur átt við hjá sjúklingum með alvarlega skert ónæmiskerfi.
	- Hvítsveppasýking í vélinda.	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi. Síðan 100 mg til 200 mg daglega.	14 til 30 dagar (þar til hvítsveppasýking í vélinda er á undanhaldi). Lengri meðferð getur átt við hjá sjúklingum með alvarlega skert ónæmiskerfi.
	- Hvítsveppamiga.	200 mg til 400 mg daglega.	7 til 21 dagur. Lengri meðferð getur átt við hjá sjúklingum með alvarlega skert mikið veiklað ónæmiskerfi.
	- Langvinn rýrnunar (atrophic)-hvítsveppasýking.	50 mg daglega.	14 dagar.
	- Langvinn hvítsveppasýking í húð og slímhúð.	50 mg til 100 mg daglega.	Allt að 28 dagar. Lengri meðferð háð bæði alvarleika sýkingar og undirliggjandi ónæmisveiklun og sýkingu.
	Fyrirbyggjandi meðferð við versnun hvítsveppasýkingar í slímhúð hjá HIV sýktum sjúklingum í mikilli hættu á endursýkingu	- Hvítsveppasýking í munnholi og koki.	100 mg til 200 mg daglega eða 200 mg þrisvar í viku.
- Hvítsveppasýking í vélinda.		100 mg til 200 mg daglega eða 200 mg þrisvar í viku.	Ótímabundin meðferð hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.

Ábendingar		Skammtar	Lengd meðferðar
Hvítsveppasýking í æxlunarfærum	- Bráð hvítsveppasýking í leggöngum. - Húfubólga af völdum hvítsveppa (Candidal balanitis)	150 mg.	Stakur skammtur.
	- Meðferð og varnandi meðferð við endurteknum hvítsveppasýkingum 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	- Fótsveppir (tinea pedis), - búksveppir (tinea corporis), - klofsveppir (tinea cruris), - hvítsveppasýkingar.	150 mg einu sinni í viku eða 50 mg einu sinni á dag.	2 til 4 vikur. Við fótsvepp getur þurft meðferð í allt að 6 vikur.
	- Litbrigðasveppur (tinea versicolor).	300 mg til 400 mg einu sinni í viku.	1 til 3 vikur.
		50 mg einu sinni á dag.	2 til 4 vikur.
	- Naglsveppur (tinea unguium) (kartneglur onychomycosis))	150 mg einu sinni í viku.	Meðferð skal halda áfram þar til sýkta nöglin er horfin (ósýkt nögl hefur vaxið fram). Vöxtur fingurnagla tekur venjulega 3 til 6 mánuði. Vöxtur tánagla tekur venjulega 6 til 12 mánuði. Vaxtarhraði getur samt verið mjög mismunandi milli einstaklinga og eftir aldri. Eftir árangursríka meðferð langvinnra sýkinga eru neglur stundum afmyndaðar.
Fyrirbyggjandi meðferð við hvítsveppasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkýrningafæð		200 mg til 400 mg.	Meðferð skal hefja nokkrum dögum fyrir áætlað upphaf daufkýrningafæðar og halda áfram í 7 daga eftir að daufkýrningafæð hefur gengið til baka; eftir að daukýrningatala er komin yfir 1.000 frumur/ mm ³ .

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Engin aðlögun er nauðsynleg við stakskammtameðferð. Hjá sjúklingum (börn meðtalin) með skerta nýrnastarfsemi sem fá marga skammta af flúkónazóli, skal gefa upphafsskammt 50 mg til 400 mg, í samræmi við ráðlagðan dagsskammt fyrir ábendinguna. Eftir þennan fyrsta hleðsluskammt skal daglegur skammtur (í samræmi við ábendingu) vera skv. eftirfarandi töflu:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Hlutfall af ráðlögðum skammti
>50	100%
≤50 (engin skilun)	50%
Regluleg skilun	100% eftir hverja skilun

Sjúklingar sem fara reglulega í blóðskilun skulu fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja skilun. Þá daga sem þeir eru ekki í skilun skulu sjúklingarnir fá minni skammta í samræmi við kreatínín úthreinsun þeirra.

Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar eru tiltækar um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi þannig að gæta þarf varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg daglega.

Líkt og gildir um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum byggist meðferðarlengd á klínískri svörun og sveppafræðilegri svörun samkvæmt rannsóknaniðurstöðum. Candizol á að gefa sem einn skammt á sólarhring.

Varðandi skammta handa börnum með skerta nýrnastarfsemi, sjá í kaflanum: „*Skert nýrnastarfsemi*“. Lyfjahvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir fullburða nýbura, sem oft hafa óþroskuð nýru, sjá hér að neðan).

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

Ábending	Skammtar	Ráðleggingar
- Hvítuveppasýking í slímhúð	Upphafsskammtur: 6 mg/kg. Síðan 3 mg/kg daglega.	Upphafsskammt má nota á fyrsta degi til að ná jafnvægi á blóðþéttni hraðar.
- Ífarandi hvítuveppasýking - Mengisbólga af völdum sætummyglu	Skammtur: 6 til 12 mg/kg daglega.	Í samræmi við alvarleika sýkingarinnar.
- Viðhaldsmeðferð til að hindra endurvakningu mengisbólgu af völdum sætummyglu hjá börnum í áhættuhóp fyrir endurkomu	Skammtur: 6 mg/kg daglega.	Í samræmi við alvarleika sýkingarinnar.
- Varnandi meðferð við <i>Candida</i> hjá ónæmisbældum sjúklingum	Skammtur: 3 til 12 mg/kg daglega.	Í samræmi við umfang og tímalengd framkallaðrar daufkyrningafæðar (sjá skammtaráðleggingar fyrir fullorðna).

Unglingar (frá 12 til 17 ára):

Læknirinn þarf að ákveða eftir þyngd sjúklings og kynþroska hvor skömmtunin (fyrir fullorðna eða börn) á betur við. Klínískar upplýsingar gefa til kynna að börn hafi hærri flúkónazól úthreinsun en kemur fram hjá fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum samsvara 3, 6 og 12 mg/kg hjá börnum til að ná sambærilegri altækri útsetningu.

Öryggi og virkni fyrir notkun við hvítsveppasýkingum í æxlunarfærum hjá börnum hafa ekki verið ákvörðuð. Tiltækar öryggisupplýsingar fyrir aðrar ábendingar fyrir börn koma fram í kafla 4.8. Ef meðferð hvítsveppasýkinga á kynfærum er aðkallandi hjá unglíngum (frá 12 til 17 ára) skulu skammtar vera þeir sömu og fyrir fullorðna.

Fullburða nýburar (0 til 27 daga):

Nýburar skilja flúkónazól hægt út.

Litlar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar liggja til grundvallar skammtaráðleggingum fyrir fullburða nýbura (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtar	Ráðleggingar
Fullburða nýburar (0 til 14 daga)	Gefa skal sama skammt á 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 á 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 bláæð, íkomuleið er valin eftir klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki þarf að breyta skammtastærðum þegar skipt er frá lyfjagjöf í æð yfir í inntöku, eða öfugt.

Hylkin á að gleypa heil og óháð fæðuneyslu.

4.3 Frábendingar

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Reformur (*Tinea capitis*)

Flúkónazól hefur verið rannsakað sem meðferð við reformi hjá börnum. Sýnt var að flúkónazól var ekki betra en gríseófulvín og heildar tíðni árangurs var minni en 20%. Flúkónazól á því ekki að nota við *tinea capitis*.

Sætumygla (*cryptococcosis*)

Sannanir fyrir virkni flúkónazóls við meðferð sýkinga af völdum sætumyglu í öðrum líkamshlutum (t.d. lungum og húð) eru takmarkaðar, sem hindrar að hægt sé að gefa skammtaráðleggingar.

Landlægar sveppasýkingar í djúpvefjum (deep endemic mycosis)

Sannanir fyrir virkni flúkónazóls gegn öðrum tegundum landlægra sveppasýkinga s.s. suðuramerískrar sprotamyglu (*paracoccidioidomycosis*), hnútamyglu í eitlum og húð (*lymphocutaneous sporotrichosis*) og váfumyglu (*histoplasmosis*) eru takmarkaðar, sem hindrar að hægt sé að gefa sértækar skammtaráðleggingar.

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.

Nýru

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

Nýrnahettubilun

Vitað er að ketókónazól getur valdið nýrnahettubilun og þetta gæti einnig átt við um flúkónazól, þó það hafi mjög sjaldan komið fram.

Nýrnahettubilun sem tengist samhliða meðferð með prednisóni er lýst í kafla 4.5. Áhrif flúkónazóls á önnur lyf.

Lifur og gall

Gæta skal varúðar við notkun flúkónazóls hjá sjúklingum með skerta lifraráhrifsemi (sjá kafla 4.2).

Flúkónazól hefur verið tengt mjög sjaldgæfum tilfellum lifraráhrifa, sem m.a. hefur leitt til dauða, sérstaklega hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi kvilla. Í þeim tilfellum sem flúkónazól hefur verið tengt lifraráhrifa hafa ekki sést nein augljós tengsl við heildar dagsskammt, lengd meðferðar, kyn eða aldur sjúklings. Flúkónazól lifraráhrifa hefur venjulega gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Fylgjast þarf náið með sjúklingum þegar niðurstöður úr prófunum fyrir lifraráhrifsemi verða óeðlileg meðan á flúkónazól meðferð stendur, með tilliti til þróunar alvarlegru lifrarskemmda.

Upplýsa þarf sjúklinginn um líkleg einkenni alvarlegra áhrifa á lifur (mikil þreyta, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal flúkónazól meðferð strax og sjúklingurinn þarf að hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu á QT-bili á hjartarafriti. Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið greint frá lengingu á QT-bili og *torsades de pointes* hjá sjúklingum í meðferð með flúkónazóli. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og sjúkdóm vegna sköpulags hjartans, röskun á saltjafnvægi og áhrif vegna samtímis notkunar annarra lyfja.

Gæta skal varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum. Frábending er fyrir samhliða gjöf annarra lyfja sem þekkt eru fyrir að lengja QT bil og eru umbrotin yfir cýtókróm P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Halófantrín

Sýnt hefur verið að halófantrín gefið í ráðlögðum meðferðarskömmtum lengir QTc bil og það er hvarfefni fyrir CYP 3A4. Því er ekki mælt með samhliða gjöf flúkónazóls og halófantríns (sjá kafla 4.5).

Viðbrögð í húð

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 hætta 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 (superficial) skal hætta meðferð með þessu lyfi. Komi fram útbrot hjá sjúklingum með ífarandi (invasive) / altæka (systemic) sveppasýkingu skal fylgjast náið með þeim og hætta flúkónazólmeðferð ef fram koma blöðrukenndar vefjaskemmdir eða regnbogaróðasótt (erythema multiforme).

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

Ofnæmi

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

Cýtókróm P450

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

Terfenadín

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

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja er frábending:

Císapríð

Greint hefur verið frá atburðum tengdum hjarta, þar á meðal *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samtímis císapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samtímis císapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jók marktækt plasmabéttni císapríðs og lengingu á QTc-bili. Samtímis 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 samtímis 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. Samtímis notkun terfenadíns og flúkónazóls í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri, er frábending (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samtímis flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizól

Samtímis 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 samtímis astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð

Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis 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 samtímis pímózíði (sjá kafla 4.3).

Quinidín

Þó það hafi ekki verið rannsakað *in vitro* eða *in vivo*, gæti samhliða gjöf flúkónazóls og quinidíns leitt til hömlunar á umbroti quinidíns. Notkun quinidíns hefur verið tengd QT lengingu og mjög sjaldgæfum tilfellum *torsades de pointes*. Frábending er fyrir samhliða gjöf flúkónazóls og quinidíns (sjá kafla 4.3).

Erytrómýcín

Við samtímis notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, *torsades de pointes*) og þar með skyndidauða. Frábending er fyrir samhliða notkun flúkónazóls og erytrómýcíns (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samtímis notkun eftirfarandi lyfja:

Halófantrín

Flúkónazól getur aukið plasmabéttni halófantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4. Samhliða notkun flúkónazóls og halófantríns getur mögulega aukið hættu á hjartaeitrun (lenging á QT bili, *torsades de pointes*) og þar af leiðandi skyndilegum hjartadauða. Forðast skal þessa samsetningu (sjá kafla 4.4).

Amíódarón

Notkun amíódaróns samhliða flúkónazóli getur valdið lengingu QT bils. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun þessara lyfja, einkum við stóra skammta flúkónazóls (800 mg).

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaaðlögunar:

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

Rífampicín

Samtímis meðferð með flúkónazóli og rífampicíni veldur 25% minnkun á AUC og 20% styttri helmingunartíma flúkónazóls. Íhuga skal skammtaaukningu flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með flúkónazóli og rífampicíni.

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

Hýdróklórtíazíð

Í rannsóknum á lyfshvarfamilliverkunum jók samtímis gjöf endurtekinnna skammta af hýdróklórtíazíði hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu flúkónazól, plasmabéttni flúkónazólis um 40%. Áhrif af þessari stærðargráðu eiga ekki að valda því að nauðsynlegt sé að breyta skammtaáætlun fyrir flúkónazól hjá sjúklingum sem fá þvagræsilyf samhliða.

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur sértækur hemill cýtókróm P450 (CYP)-ísóensíms 2C9 og hamlar í meðallagi mikið CYP3A4. Flúkónazól er einnig hemill ísóensímsins CYP2C19. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar er hættu á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 við samtímis 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

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var samhliða gefið 400 mg af flúkónazóli og 20 míkróg/kg af alfentaníli í bláæð jókst AUC₁₀ alfentaníls tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

Amitiptylín, 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 samtímis 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 (antagonism) milli þessara tveggja lyfja við altæka sýkingu með *A. fumigatus*. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki kunn.

Segavarnarlyf

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

Benzodíazepín (stuttverkandi), þ.e. mídazólam, tríazólam

Eftir gjöf mídazólams til inntöku, olli flúkónazól mikilvægri aukningu á þéttni mídazólams ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samhliða inntaka 200 mg flúkónazóls og 7,5 mg mídazólams stækkaði flatarmál undir ferli (area under the curve: AUC) fyrir mídazólam 3,7-falt og lengdi helmingunartímann 2,2-falt. Dagleg gjöf 200 mg flúkónazóls samhliða 0,25 mg af tríazólami stækkaði flatarmál undir ferli fyrir tríazólam 4,4-falt og lengdi helmingunartímann 2,3-falt. Aukin og lengd áhrif tríazólams hafa sést við samhliða meðferð með flúkónazóli. Ef samtímis meðferð með benzodíazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzodíazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

Karbamazepín

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

Kalsíumgangablokkar

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.

Celecoxíb

Við samtímis meðferð með flúkónazóli (200 mg á sólarhring) og celecoxíbi (200 mg) eykst C_{max} celecoxíbs um 68% og AUC um 134%. Nauðsynlegt getur verið að nota aðeins helming celecoxíbs skammtsins við samtímis meðferð með flúkónazóli.

Cýclófosfamíð

Samtímis 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 vegna fentanýleitrunar í tengslum við hugsanlega 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 þarf náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga fentanýlskömmtnun.

HMG-CoA redúktasahemlar

Aukin hættta er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu við samtímis 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 samtímis meðferð er nauðsynleg, skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til einkenna vöðvakvilla og rákvöðvalýsu og fylgjast vel með kreatínínkínasa gildum. Hættta skal meðferð með HMG-CoA redúktasahemli 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 gjöf 200 mg flúkónazóls daglega og ciklósporíns (2,7 mg/kg/á dag) kom fram 1,8 sinnum stækkun á svæði undir ferli fyrir ciklósporín. Nota má ciklósporín og flúkónazól samtímis ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttnimælingu.

Everólímus

Þó það hafi ekki verið rannsakað *in vitro* eða *in vivo*, gæti flúkónazól aukið þéttni everólímus í sermi með hemlun á CYP3A4.

Sírólímus

Flúkónazól eykur plasmabéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbrotum sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glycópóteins. Nota má sírólímus og flúkónazól samtímis með því að aðlaga skammta sírólímuss, háð verkun/ þéttnimælingum.

Takrólímus

Flúkónazól getur aukið þéttni takrólímus til inntöku í sermi, allt að 5-falt vegna hömlunar umbrots takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Ef takrólímus er gefið í bláæð verða engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum. Hækkað takrólímus-gildi tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, til samræmis við 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 lósartani. 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 flúrbíprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbíprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íbúprófen], þegar flúkónazól var gefið samtímis óljósvirku (racemic) íbúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íbúprófens eingöngu.

Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað sérstaklega getur flúkónazól hugsanlega aukið almenna 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 umbroti fenýtóíns í lifur. Samhliða endurtekin gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóini í bláæð olli 75% stækkun á AUC_{24} fyrir fenýtóin og á C_{min} um 128%. Við samtímis meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóingildi 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 meðferðinni var hætt orsakaði það líklega aukna CYP3A4 verkun, sem hafði í för með sér aukin umbrot prednisóns. Fylgjast skal náið með sjúklingum í langtímameðferð 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 samtímis rífabútíni. Við samsetta meðferð er mælt með auknu eftirliti með eiturverkunum af völdum rífabútíns.

Saquinavír

Flúkónazól eykur AUC saquinavírs um u.þ.b. 50%, C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar umbrota saquinavírs fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur og hömlunar P-glýcópóteins. Milliverkanir við saquinavír/rítónavír hafa ekki verið rannsakaðar og geta verið greinilegri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga saquinavír skammta.

Súlfónýlúreasambönd

Komið hefur í ljós hjá heilbrigðum þátttakendum í rannsóknum að flúkónazól eykur helmingunartíma í sermi við samtímis 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 samtímis 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. vincristín og vinblastín) og leitt til taugaskemmda, hugsanlega vegna hamlandi verkunar á CYP3A4.

A-vítamín

Byggt á skýrslu um einn sjúkling sem fékk meðferð samtímis með all-trans-retinoid sýru (afbrigði 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 A-vítamín og flúkónazól samtímis ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Vorikónazól

(CYP2C9 og CYP3A4 hemill): Þegar 8 heilbrigðum körlum var samhliða gefið vorikónazól til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti í einn dag, síðan 200 mg á 12 klst. fresti í tvo og hálfan dag) og flúkónazól til inntöku (400 mg á fyrsta degi, síðan 200 mg á 24 klst. fresti í 4 daga) leiddi það að meðaltali til aukningar á C_{max} fyrir vorikónazól um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC_t um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið ákvarðað hvaða minnkun á skömmtum eða tíðni gjafa vorikónazóls og flúkónazóls myndi eyða þessum áhrifum. Mælt er með að fylgst sé með aukaverkunum tengdum vorikónazóli ef það er notað á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín

Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á úthreinsun zídóvúdíns til inntöku um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól voru gefin samtímis. 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 1200 mg skammtur af azitrómýcíninu hefði áhrif á lyfjahvörf 800 mg stakskammts af flúkónazólí til inntöku og einnig áhrif flúkónazólís á lyfjahvörf azitrómýcíns. Engin marktæk lyfjahvarfamilliverkun var á milli flúkónazólís og azitrómýcíns.

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazólí. Engin áhrif sem máli skipta komu fram á gildum hormóna þegar 50 mg af flúkónazólí voru notuð en hins vegar jókst AUC etínýlestradíólís um 40% og levónorgestrelís um 24% þegar 200 mg af flúkónazólí voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazólís í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflana.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

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 þungaðar meðan á meðferð stendur og í eina viku eftir síðasta skammti.

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 flúkónazól 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 flúkónazólí á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sýna enga aukningu á heildarhættu á vansköpun fósturs. Í einni stórrí áhorfshóprannsókn var útsetning fyrir flúkónazólí 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 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 flúkónazólí sem námu meira en 450 mg.

Fyrirliggjandi faraldsfræðilegar rannsóknir á vansköpunum á hjarta við notkun flúkónasólís 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 flúkónasólí á fyrsta þriðjungi meðgöngu, 1,8-2 falda aukna hættu á vansköpun á hjarta samanborið við enga notkun flúkónasólís 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 flúkónasólí 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 flúkónasólís og þessara fæðingargalla eru óljós.

Flúkónazól í hefðbundnum skömmtum og skammtímameðferð ætti einungis að nota á meðgöngu ef það er bráðnauðsynlegt.

Ekki má gefa flúkónazól í stórum skömmtum og/eða til lengri tíma á meðgöngu, nema sjúklingurinn sé hugsanlega með lífshættulega sveppasýkingu og ef ávinningur fyrir móðurina vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagiöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólk, þéttinn verður lægri en plasmabéttinn. Eftir stakan 200 mg flúkónazól skammt eða lægri skammt en 200 mg má halda brjóstagiöf áfram. Brjóstagiöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna skammta eða eftir stóra skammta af flúkónazóli.

Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi karl- eða kvenkyns rotta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum flúkónazóls á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklinga sem nota flúkónazól skal vara við hugsanlegu sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) og þeim ætti að ráðleggja að hvorki aka né stjórna vélum ef þessi einkenni koma fram.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanir (>1/10) sem tilkynnt hefur verið um eru höfuðverkur, kviðverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun alanín transferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun alkalísks fofatasa 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).

Tafla yfir aukaverkanir

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

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðleysi.	Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.	
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi.	
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst.	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þríglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun.	
Geðræn vandamál		Svefnhöfgi, svefnleysi.		
Taugakerfi	Höfuðverkur.	Krampar, náladofi, sundl, bragðskynsbreytingar.	Skjálfti.	
Eyru og völungarhús		Svimi.		
Hjarta			<i>Torsade de Pointes</i> (sjá kafla 4.4),	

			lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4).	
Meltingarfæri	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, ógleði.	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.		
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartate 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 bílírúbíns (sjá kafla 4.4).	Lifrabíllun (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (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.	Eitrunardrep í húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven-Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulos) (sjá kafla 4.4), skinnflagningsbólga, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlos.	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS).
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaprautir.		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, vanlíðan, þróttleysi, hiti.		

* þ.m.t. endurtekin lyfjaútbrot á sama stað

Börn:

Tíðni og tegund 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 beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

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

Við ofskömmun er meðferð við einkennum (ráðstafanir varðandi stuðningsmeðferð og ef nauðsyn krefur magaskolun) nægjanleg.

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf – tríazolafleiður, ATC flokkur: J 02 A C 01

Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Aðal verkunarháttur þess er hindrun á cýtókróm P450 miðlaðri afmetylun 14 alfa-lanosteróls hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun á ergosteróli hjá sveppum. Tengsl eru milli uppsöfnunar 14-alfa-metylsteróla og taps ergósteróls úr frumuhimnu sveppa sem getur verið ástæðan fyrir virkni flúkónazóls sem sveppalyf. Sýnt hefur verið að flúkónazól hefur meiri sækni í cýtókróm P450 hjá sveppum heldur en í cýtókróm P450 ensímkerfi hjá ýmsum spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazóli daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í blóði hjá karlmönnum né sterabéttni hjá konum á barneignaraldri. 200–400 mg af flúkónazóli 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 fenazón sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazóli hafa ekki áhrif á umbrot fenazóns.

Næmi in vitro

Flúkónazól sýnir sveppaeyðandi virkni *in vitro* gegn klínískt algengustu *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.

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

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í dýratilraunum er fylgni milli lágmarks heftistyrks (MIC) og virkni gegn tilraunasveppasýkingu af völdum *Candida* tegunda. Í klínískum tilraunum eru nær 1:1 línuleg tengsl milli flatarmáls undir ferli og flúkónazól skammts. Einnig er beint en þó ófullkomið samband milli flatarmáls undir ferli eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar við meðferð hvítsveppasýkingar í munni og í minna mæli *Candida* sveppasýkingar í blóði. Af svipuðum ástæðum er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa háan lágmarks heftistyrk fyrir flúkónazól.

Myndun ónæmis

Candida tegundir hafa þróað mismunandi leiðir til ónæmis fyrir azól sveppalyfjum. Sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri gerðir ónæmis eru þekktir fyrir að sýna háan lágmarks heftistyrk við flúkónazóli, sem hefur neikvæð áhrif á verkun *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.

Næmismörk (skv. EUCAST)

EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) hefur ákvarðað næmismörk *in vitro*, fyrir flúkónazól og *Candida*

tegundir, byggð á lyfjahvarfa/lyfhrifa gögnum (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Næmismörkunum hefur verið skipt upp í tegundaóháð næmismörk, sem hafa verið ákvörðuð aðallega á grundvelli lyfjahvarfa/lyfhrifa gagna og eru óháð lágmarks heftistyrksdreifingu tiltekinna tegunda og tegundaháð næmismörk fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Þessi næmismörk eru sýnd í töflunni hér að neðan.

Sveppalyf	Tegundaháð næmismörk (N</Ó>)					Tegundaóháð næmismörk ^A N</Ó>
	<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

N = Næmir, Ó = Ónæmir

A = Tegundaóháð næmismörk hafa aðallega verið ákvörðuð á grundvelli lyfjahvarfa/lyfhrifa gagna og eru óháð lágmarks heftistyrksdreifingu tiltekinna tegunda. Þau eru aðeins ætluð til notkunar fyrir lífverur sem ekki hafa tiltekin næmismörk.

-- = Næmispróf er ekki ráðlagt þar sem tegundin er léleg marklífvera fyrir meðferð með lyfinu.

ÓU = Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort tegundin sé góð marklífvera fyrir meðferð með lyfinu.

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. Samtímis 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 sólarhringi) 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 allan vökvafasa líkamans. Þéttni í munnvatni 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 húðþekju (stratum corneum epidermis)-leðurhúðar (dermis) og í svita næst flúkónazólþéttni sem er hærri en þéttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðþekju. 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 húðþekju 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 umbrotið að litlu leyti. Af geislavirkum skammti eru aðeins 11% skilin út í breyttu formi í þvagi. Flúkónazól er sértækur hemill á ísóensímin CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól er einnig hemill á ísóensímið CYP2C19.

Útskilnaður

Helmingunartími útskilnaðar flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klst. Lyfið skilst að mestu út um nýru. Um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn skilst 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 stakskammtsmeðferðar við candidasýkingu í fæðingarvegi og einum skammti á dag eða einum skammti í viku við öðrum ábendingum.

Lyfjahvörf við skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði < 20 ml/mín.) lengdist helmingunartími úr 30 í 98 klst. Því er nauðsynlegt að minnka skammtinn. Flúkónazól er fjarlæggt með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir þriggja klukkustunda blóðskilun hafa um 50% lyfsins verið hreinsuð 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 við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt, eftir „compassionate use“ rannsókn.

Eftir gjöf 2-8 mg/kg af flúkónazóli hjá börnum á aldrinum 9 mánaða til 15 ára var AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$) u.þ.b. 38 fyrir hverja 1 mg/kg skammtaæiningu. Meðal-helmingunartími brotthvarfs flúkónazóls úr plasma var á bilinu 15 og 18 klst. og dreifingarrúmmálið var u.þ.b. 880 ml/kg eftir endurtekna skammta. Eftir gjöf stakskammts kom fram lengri meðal-helmingunartími brotthvarfs flúkónazóls úr plasma, u.þ.b. 24 klst. Þetta er sambærilegt meðal-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. (breidd 9-36 klst.) og meðal fæðingarþyngd var 0,9 kg (breidd 0,75-1,10 kg) hjá 12 fyrirburum eftir meðgöngu að meðaltali í u.þ.b. 28 vikur. Sjö sjúklingar luku rannsókninni. Gefin voru að hámarki fimm 6 mg/kg skammtar af flúkónazóli með innrennsli í bláæð á 72 klst. fresti. Meðal helmingunartími var 74 klst. (breidd 44-185 klst.) á 1. degi og minnkaði með tímanum í að meðaltali 53 klst. (breidd 30-131 klst.) á 7. degi og 47 klst. (breidd 27-68 klst.) á 13. degi. AUC var 271 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (breidd 173-385 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$) á 1. degi og jókst í að meðaltali 490 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$ (breidd 292-734 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$) á 7. degi og minnkaði í að meðaltali 360 (breidd 167-566 $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$) á 13. degi. Dreifingarrúmmál var 1183 ml/kg (breidd 1070-1470 ml/kg) á 1. degi og jókst með tíma í að meðaltali 1184 ml/kg (breidd 510-2130 ml/kg) á 7. degi og 1328 ml/kg (breidd 1040-1680 ml/kg) á 13. degi.

Lyfjahvörf hjá öldruðum

Lyfjahvarfarannsókn var framkvæmd á 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu af þessum sjúklingum fengu þvagræsilyf samhliða. C_{max} var 1,54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ og kom fram 1,3 klst. eftir lyfjagjöf. Meðal flatarmál undir ferli var $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ og meðal loka helmingunartími var 46,2 klst. Gildi þessara lyfjahvarfa eru hærri en samsvarandi gildi sem greint hefur verið frá fyrir heilbrigða unga karlkyns sjálfboðaliða. Samhliða gjöf þvagræsilyfja hafði ekki markverð áhrif á flatarmál undir ferli eða C_{max} . Að auki voru kreatínín úthreinsun (74 ml/mín), hlutfall lyfs endurheimt óbreytt í þvagi (0-24 klst., 22%) og áætluð úthreinsun flúkónazóls (0,124 ml/mín/kg) fyrir þá öldruðu almennt lægri en hjá yngri sjálfboðaliðunum. Því virðist breyting á losun flúkónazóls hjá hinum öldruðu tengjast minnkaðri nýrnastarfsemi hósins.

5.3. Forklínískar upplýsingar

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

Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum sem fengu lyfið í 24 mánuði til inntöku í skömmtunum 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag (u.þ.b. 2-7 faldur ráðlagður skammtur fyrir menn). Hjá karlrottum sem fengu 5 og 10 mg/kg/dag fjölgaði tilfellum lifrarfrumu kirtilæxla.

Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi karl- eða kvenrotta sem fengu lyfið daglega til inntöku í skömmtunum 5, 10 eða 20 mg/kg eða með 5, 25 eða 75 mg/kg skömmtum í æð.

Engin áhrif voru á fóstur við 5 eða 10 mg/kg; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fleiri rifbein, nýraskjóðupensla) og seinkun á beinmyndun komu fram við 25 og 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg var aukning á dauða fósturvísu hjá rottum og meðal afbrigðilegrar líkamsbyggingar fóstura voru óreglulega löguð rifbein, klofinn gómur og óeðlileg beinmyndun í höfuðkúpu og andliti.

Byrjun gots var lítillega seinkað við 20 mg/kg skammta til inntöku og fæðingarnauð og lenging á fæðingu kom fram hjá nokkrum rottum við 20 mg/kg og 40 mg/kg í bláæð. Truflanirnar á goti endurspegluðust í lítillega auknum fjölda andvana fæddra unga og auknum dauða nýfæddra unga við þessa skammta. Þessi áhrif á got eru í samræmi við tegundaháða estrógenlækkandi eiginleika sem fram koma við stóra skammta af flúkónazóli. Slíkar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum í meðferð með flúkónazóli (sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Forhleypt maíssterkja
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Gelatín
Títantvíoxíð (E171).

50 mg hylki:
Auk þess:
Indígókarmín (E 132)

200 mg hylki:
Auk þess:
Indígókarmín (E132)
Járnoxíð (gult og svart) (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Plastflát: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Þynnupakningar: Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð fláts og innihald

Plastflát eða þynnupakningar.

Hylki 50 mg: 7 stk.; 30 stk.

Hylki 150 mg: 1 stk.; 2 stk.; 4 stk.

Hylki 200 mg: 30 stk.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfirði

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

50 mg: MTnr. 950074 (IS)

150 mg: MTnr. 950075 (IS)

200 mg: MTnr. 950076 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfi: 02.09.1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4.10.2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

22. febrúar 2024.