

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Fluconazol Krka 50 mg hörð hylki.  
Fluconazol Krka 100 mg hörð hylki.  
Fluconazol Krka 150 mg hörð hylki.  
Fluconazol Krka 200 mg hörð hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur: 50 mg, 100 mg, 150 mg eða 200 mg af fluconazoli.

Hjálparefni með þekkta verkun:

	50 mg hylki	100 mg hylki	150 mg hylki	200 mg hylki
Laktósaehýdrat	49,8 mg	99,6 mg	149,4 mg	199,2 mg
Asórúbín	/	/	/	0,05 mg

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Fluconazol Krka 50 mg: Blátt/hvít hylki  
Fluconazol Krka 100 mg: Blátt/hvít hylki  
Fluconazol Krka 150 mg: Blátt/blátt hylki  
Fluconazol Krka 200 mg: Fjólublátt/hvít hylki

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Fluconazol Krka er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sveppasýkingum (sjá kafla 5.1).

Fluconazol Krka er ætlað fullorðnum til meðferðar við:

- Mengisbólgu af völdum sætummyglu (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjummyglu (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 munnri vegna candidasýkingar (sár undir gervitönnum), ef góð tannhirða og staðbundin meðferð reynast ekki fullnægjandi.
- Candidasýkingu í leggöngum, bráðri eða endurtekinni, þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Sýkingu af völdum *Candida balanitis*, þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Sveppasýkingum í húð, þ.m.t. fótssveppum (*tinea pedis*), búksveppum (*tinea corporis*), klofsveppum (*tinea cruris*), litbrigðamyglu (*tinea versicolor*) og candidasýkingum í húð þegar ábending er fyrir altækri meðferð.
- Naglsveppum (*tinea unguium/onychomycosis*), þegar önnur lyf eru ekki talin henta.

Fluconazol Krka er ætlað fullorðnum til fyrirbyggjandi meðferðar við:

- Endurkomu mengisbólgu af völdum sætumyglu 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)).

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

Fluconazol Krka er notað til meðferðar við candidasýkingum í slímhúð (í munnholi og koki, vélinda), ífarandi candidasýkingum, mengisbólgu af völdum sætumyglu og sem fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum. Fluconazol 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 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

<b>Ábending</b>		<b>Skammtur</b>	<b>Lengd meðferðar</b>
<b>Sætumyglu</b>	- Meðferð við mengisbólgu af völdum sætumyglu	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 sætumyglu hjá sjúklingum í mikilli hættu á endurkomu	200 mg einu sinni á dag	200 mg skammtur á dag, ótímabundið

<b>Ábending</b>		<b>Skammtur</b>	<b>Lengd meðferðar</b>
<b>Þekjumygla</b>		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
<b>Ífarandi candidasýking</b>		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
<b>Meðferð við candidasýkingu í slímhúð</b>	- Candidasýking í munnholi og í 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

Ábending		Skammtur	Lengd meðferðar
<b>Fyrirbyggjandi meðferð við versnum candidasýkingar í slímhúð hjá HIV-sýktum sjúklingum í mikilli hættu á endursýkingu</b>	- 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
<b>Candidasýkingar á kynfærasvæði</b>	- Bráð candidasýking í leggöngum - Sýking af völdum <i>Candidal 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
<b>Húðsveppasýkingar</b>	- fótisveppur ( <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, fótisveppur 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 tánagla 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.
<b>Fyrirbyggjandi meðferð við hvítsveppasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð</b>		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 daukyrninga er orðinn meiri en 1.000 frumur/mm <sup>3</sup> .

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir*

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

### *Skert nýrnastarfsemi*

Fluconazol Krka 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 fluconazoli, 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:

<b>Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)</b>	<b>Hlutfall af ráðlögðum skammti</b>
>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 fyrirliggjandi um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, því þarf að gæta varúðar við gjöf fluconazols 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. Fluconazol Krka er gefið sem einn skammtur á dag.

Fyrir börn með skerta nýrnastarfsemi, sjá kaflann „*Skert nýrnastarfsemi*“. Lyfjahvörf fluconazols 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):*

<b>Ábending</b>	<b>Skammtur</b>	<b>Ráðleggingar</b>
- 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 fluconazols 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 brún 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 fluconazols hjá nýburum er hægur. Litlar lyfjahvarfafræðilegar 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

Fluconazol Krka 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. Fluconazol 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 terfenadin samhliða hjá sjúklingum sem fá Fluconazol Krka 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 fluconazol önnur lyf samhliða sem vitað er að valda lengingu á QT-bili og eru umbrotin fyrir tilstilli cytochrom P450 (CYP) 3A4 ensímsins, s.s. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Sveppasýkingar í hársverði (*tinea capitis*/snoðsveppasýking)

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

#### Sætumygla (*cryptococcosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirliggjandi um verkun fluconazols 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 fluconazols 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 Fluconazol Krka hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

### Nýrnahettubilun

Vitað er að ketoconazol veldur nýrnahettubilun og það gæti einnig átt við um fluconazol, þó það hafi mjög sjaldan sést.

Nýrnahettubilun sem tengist samhliðameðferð með prednisoni er lýst í kafla 4.5 „Áhrif fluconazols á önnur lyf“.

### Lifur og gall

Gæta skal varúðar við gjöf Fluconazol Krka hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

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

Ef niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi eru óeðlilegar á meðan á meðferð með fluconazoli 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 þröttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal meðferð með fluconazoli tafarlaust og sjúklingurinn á að hafa samband við lækni.

### Hjarta og æðar

Sum azól-lyf, þ.m.t. fluconazol, hafa verið tengd við lengingu á QT-bili á hjartalínuriti. Fluconazol veldur lengingu á QT-bili fyrir tilstilli hömlunar á leiðréttandi kalíumflæði ( $I_{Kr}$ ). Lenging á QT-bili af völdum annarra lyfja (eins og amiodarons) getur magnast við hömlun á cytochrom P450 (CYP) 3A4. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið tilkynnt um lengingu á QT-bili og *torsades de pointes* hjá sjúklingum sem nota fluconazol. 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 (ventricular arrhythmia) og *torsades de pointes*.

Gæta skal varúðar við gjöf Fluconazol Krka 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 P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

### Halofantrin

Halofantrin hefur reynst valda lengingu á QT<sub>c</sub>-bili í ráðlögðum meðferðarskammti og það er CYP3A4 hvarfefni. Því er samhliða notkun fluconazols og halofantrins ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

### Húðviðbrögð

Sjúklingar hafa mjög sjaldan fengið skinnflögnun, s.s. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplós húðþekju, á meðan á meðferð með fluconazoli stendur. Greint hefur verið frá lyfjaviðbrögðum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS). Alnæmissjúklingum er hættara en öðrum við alvarlegum húðviðbrögðum af völdum margra lyfja. Ef útbrot, sem talin eru vera vegna fluconazols, 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 fluconazols ef blöðrur og sár eða regnbogaroði koma fram.

### Ofnæmi

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

### Cytochrom P450

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

### Terfenadin

Hafa skal nákvæmt eftirlit við gjöf fluconazols í skömmtum minni en 400 mg á dag samhliða terfenadini (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 fluconazoli (*C. glabrata*). Slíkar sýkingar geta krafist annarrar meðferðar gegn sveppasýkingum eftir meðferðarrest. Þess vegna er þeim sem ávísá fluconazoli ráðlagt að taka tillit til algengi ónæmis hjá ýmsum *Candida* hvítsveppategundum.

### *Sérstakar upplýsingar um ákveðin innihaldsefni*

Fluconazol Krka 50 mg, 100 mg og 150 mg hörð hylki innihalda laktósa og sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríumi (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Fluconazol Krka 200 mg hörð hylki innihalda azórúbín (E122) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

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

### Samhliða notkun eftirfarandi lyfja er frábending:

#### Cisaprid

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á hjarta, þ.m.t. *torsades de pointes*, hjá sjúklingum sem fengið hafa fluconazol og cisaprid samhliða. Í samanburðarrannsókn var sýnt fram á að samhliða gjöf 200 mg af fluconazoli einu sinni á dag og 20 mg af cisapridi fjórum sinnum á dag leiddi til verulegrar aukningar á plasmagildum cisaprids og lengingar á QT<sub>C</sub>-bili. Ekki má nota fluconazol samhliða cisapridi (sjá kafla 4.3).

#### Terfenadin

Rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum vegna þess að fram hafa komið alvarlegar hjartsláttartruflanir í kjölfar lengingar á QT<sub>C</sub>-bili hjá sjúklingum sem fengu azól-sveppalyf ásamt terfenadini. Í einni rannsókn með 200 mg dagskammti af fluconazoli tókst ekki að sýna fram á lengingu á QT<sub>C</sub>-bili. Í annarri rannsókn með 400 mg og 800 mg dagskömmtum af fluconazoli var sýnt fram á að fluconazol, tekið í skömmtum sem voru 400 mg á dag eða stærri, jók plasmagildi terfenadins marktækt við samhliða notkun. Ekki má nota fluconazol í skömmtum sem eru 400 mg á dag eða stærri ásamt terfenadini (sjá kafla 4.3). Hafa skal nákvæmt eftirlit við samhliða gjöf terbinafins og fluconazols í skömmtum sem eru minni en 400 mg.

#### Astemizol

Samhliða notkun fluconazols og astemizols getur minnkað úthreinsun astemizols. Aukningin sem verður á þéttni astemizols í plasma getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum til *torsades de pointes*. Ekki má gefa fluconazol samhliða astemizoli (sjá kafla 4.3).



### Pimozid

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

### Quinidin

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

### Erythromycin

Samhliða notkun fluconazols og erythromycins getur aukið hættuna á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, *torsades de pointes*) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má gefa fluconazol samhliða erythromycini (sjá kafla 4.3).

### Samhliða notkun eftirtalinna lyfja er ekki ráðlögð

#### Halofantrin

Fluconazol getur aukið plasmabéttni halofantrins vegna hamlandi áhrifa á CYP3A4. Samhliða notkun fluconazols og halofantrins 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 samhliðanotkun eftirtalinna lyfja

#### Amiodaron

Samhliðanotkun fluconazols og amiodarons getur valdið lengingu á QT-bili. Því skal gæta varúðar þegar lyfin eru gefin saman, sérstaklega við stóra skammta af fluconazoli (800 mg).

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

#### Áhrif annarra lyfja á fluconazol

##### Hydrochlorothiazid

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

#### Rifampicin

Samhliða gjöf fluconazols og rifampicins leiddi til 25% minnkunar á AUC og styttri helmingunartíma fluconazols um 20%. Íhuga skal að auka skammt fluconazols hjá sjúklingum sem fá rifampicin samhliða.

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

### Áhrif fluconazols á önnur lyf

Fluconazol er miðlungi öflugur hemill cytochrom P450 (CYP) ísóensímsinsins 2C9 og 3A4. Fluconazol er einnig öflugur hemill á CYP2C19 ísóensímið. 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 fluconazoli. Því skal gæta varúðar við notkun þessara samsetninga og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingunum. Ensímhamlandi áhrif fluconazols vara í 4-5 daga eftir að meðferð með fluconazoli er hætt vegna hins langa helmingunartíma fluconazols (sjá kafla 4.3).

#### Alfentanil

Við samhliða meðferð með fluconazoli (400 mg) og alfentanili í æð (20 míkroég/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC<sub>10</sub> fyrir alfentanil tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt alfentanils.

#### Amitriptylin, nortriptylin

Fluconazol eykur verkun amitriptylins og nortriptylins. Mæla má 5-nortriptylin og/eða S-amitriptylin í upphafi samhliða meðferðar og eftir eina viku. Aðlaga skal skammt amitriptylins/nortriptylins ef þörf krefur.

#### Amphotericin B

Samhliða gjöf fluconazols og amphotericin B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum sýndi eftirfarandi niðurstöður: svoltíð 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 *A. 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 prótombíntíma hjá sjúklingum sem fá fluconazol samhliða warfarini. Við samhliða meðferð með fluconazoli og warfarini lengdist prótombíntími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbrotum warfarins fyrir tilstilli CYP2C9. Hafa skal nákvæmt eftirlit með prótombíntíma hjá sjúklingum sem fá kúmarín eða indanedion segavarnarlyf samhliða fluconazoli. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt blóðþynningarlyfsins.

#### Benzódíazepín (stuttverkandi), þ.e. midazolam, triazolam

Eftir inntöku midazolams olli fluconazol verulegri aukningu á þéttni midazolams og auknum hughreyfiáhrifum. Samhliða inntaka 200 mg af fluconazoli og 7,5 mg af midazolami jók AUC fyrir midazolam 3,7-falt og lengdi helmingunartíma 2,2-falt. Samhliða gjöf 200 mg af fluconazoli á dag og 0,25 mg af triazolami jók AUC fyrir triazolam 4,4-falt og lengdi helmingunartíma 2,3-falt. Við samhliða meðferð með fluconazoli hafa sést aukin og lengd áhrif af triazolami. Ef samhliða meðferð með benzódíazepínum er nauðsynleg hjá sjúklingum sem fá meðferð með fluconazoli, skal íhuga að minnka skammt benzódíazepínsins og hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingunum.

#### Carbamazepin

Fluconazol hamlar umbrotum carbamazepins og sést hefur 30% aukning á carbamazepini í sermi. Hætta er á eiturverkun af völdum carbamazepins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt carbamazepins, út frá mælingu á þéttni/verkun.

#### Kalsíumgangalokar

Ákveðnir kalsíumgangalokar (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) eru umbrotnir fyrir tilstilli CYP3A4. Fluconazol getur aukið altæka útsetningu kalsíumgangaloka. Títt eftirlit með aukaverkunum er ráðlagt.

#### Celecoxib

Við samhliða meðferð með fluconazoli (200 mg á dag) og celecoxibi (200 mg) jukust C<sub>max</sub> og AUC fyrir celecoxib um annars vegar 68% og hins vegar 134%. Nauðsynlegt getur verið að helminga skammt celecoxibs við notkun ásamt fluconazoli.

#### Cyclophosphamid

Samsett meðferð með cyclophosphamidi og fluconazoli leiðir til aukningar á þéttni bilirubins í sermi og kreatíníns í sermi. Samsetninguna má nota ef tekið er aukið tillit til hættu af völdum aukinnar þéttni bilirubins og kreatíníns í sermi.

#### Fentanyl

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

#### HMG-CoA redúktasahemlar

Hættan á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu eykst (skammtaháð) þegar fluconazol er gefið samhliða HMG-CoA redúktasahemlum sem umbrotinir eru fyrir tilstilli CYP3A4, eins og atorvastatin og simvastatin, eða fyrir tilstilli CYP2C9, eins og fluvastatin (minnkað umbrot statínlyfsins í lifur). Ef samhliða meðferð er nauðsynleg skal fylgjast með einkennum vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklinginum og hafa eftirlit með kreatínkínasa.

Hætta skal notkun HMG-CoA redúktasahemla ef greinileg aukning á kreatínkínasa kemur fram eða ef grunur er um vöðvavilla/rákvöðvalýsu eða slíkt er staðfest. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta af HMG-CoA redúktasahemlum samkvæmt leiðbeiningum í upplýsingum um notkun statínlyfsins.

#### Ibrutinib

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

#### Ivacaftor (eitt sér eða ásamt lyfjum í sama lyfjaflokki)

Samhliða gjöf ivacaftors, sem eykur áhrif CFTR-jónaganga (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), jók útsetningu fyrir ivacaftori 3-falt og útsetningu fyrir hydroxymethyl-ivacaftori (M1) 1,9-falt. Nauðsynlegt er að minnka skammta af ivacaftor (einu sér eða ásamt öðrum lyfjum) samkvæmt leiðbeiningum í upplýsingum um notkun ivacaftors (einu sér eða ásamt öðrum lyfjum).

#### Olaparib

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

#### Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus)

##### Ciclosporin

Fluconazol eykur marktækt þéttni og AUC ciclosporins. Við samhliða meðferð með 200 mg af fluconazoli á dag og ciclosporini (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir ciclosporin 1,8-falt. Þessa samsetningu má nota með því að minnka skammtinn af ciclosporini, út frá þéttni ciclosporins.

##### Everolimus

Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur fluconazol aukið plasmþéttni everolimus með hömlun á CYP3A4.

##### Sirolimus

Fluconazol eykur þéttni sirolimus í plasma, sennilega með því að hamlu umbrotum sirolimus sem verða fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glykópróteins. Þessa samsetningu má nota með því að aðlaga skammt sirolimus, byggt á mælingu á verkun/þéttni.

##### Tacrolimus

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

### Losartan

Fluconazol hamlar umbrotum losartans í virka umbrotsefnið (E-31 74), sem er ábyrgt fyrir meirihluta angíótensín II viðtakablokkunarinnar sem verður við meðferð með losartani. Hafa skal stöðugt eftirlit með blóðþrýstingi hjá sjúklingum.

### Lurasidon

Miðlungi öflugir hemlar á virkni CYP3A4, svo sem fluconazol, geta aukið þéttni lurasidons í plasma. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun á að minnka skammta af lurasidoni samkvæmt leiðbeiningum í upplýsingum um notkun lurasidons.

### Methadon

Fluconazol getur aukið þéttni methadons í sermi. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt methadons.

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

$C_{max}$  og AUC fyrir flurbiprofen jókst um annars vegar 23% og hins vegar 81% við gjöf samhliða fluconazoli, samanborið við gjöf flurbiprofens eins sér. Á svipaðan hátt jókst  $C_{max}$  og AUC fyrir lyfjafræðilega virku ísómeruna [S-(+)-ibuprofen] um annars vegar 15% og hins vegar 82% þegar fluconazol var gefið samhliða óljósvirku (racemic) ibuprofeni (400 mg), samanborið við gjöf óljósvirks ibuprofens eins sér.

Þó það hafi ekki verið rannsakað sérstaklega, getur fluconazol aukið altæka útsetningu annarra bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID) sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP2C9 (t.d. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Ráðlagt er að hafa títt eftirlit með aukaverkunum og eiturverkun tengdum bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID). Aðlaga getur þurft skammt bólgueyðandi gigtarlyfjanna (NSAID).

### Phenytoin

Fluconazol hamlar umbrotum phenytoins í lifur. Samhliða, endurtekin gjöf 200 mg af fluconazoli og 250 mg af phenytoini í æð olli 75% aukningu á  $AUC_{24}$  og 128% aukningu á  $C_{min}$  fyrir phenytoin. Við samhliða meðferð á að fylgjast með þéttngildum phenytoins í sermi til að forðast eiturverkun af völdum phenytoins.

### Prednison

Tilkynnt var um tilvik þar sem bráð skerðing varð á starfsemi nýrnahetna hjá sjúklingi með ígrædda lifur sem fékk meðferð með prednisoni, þegar þriggja mánaða meðferð með fluconazoli var hætt. Aukning virðist hafa orðið á CYP3A4 virkni þegar meðferðinni með fluconazoli var hætt sem olli auknum umbrotum prednisons. Hafa skal nákvæmt eftirlit með skerðingu á starfsemi nýrnahetna hjá sjúklingum á langtíma meðferð með fluconazoli og prednisoni, þegar meðferð með fluconazoli er hætt.

### Rifabutin

Fluconazol eykur þéttni rifabutins í sermi, sem leiðir til aukningar á AUC fyrir rifabutin um allt að 80%. Tilkynnt hefur verið um æðahjúpsbólgu hjá sjúklingum sem fengu fluconazol og rifabutin samhliða. Við samsetta meðferð skal hafa í huga einkenni eiturverkunar rifabutins.

### Saquinavir

Fluconazol eykur AUC fyrir saquinavir um u.þ.b. 50% og  $C_{max}$  um u.þ.b. 55% vegna hömlunar á umbrotum saquinavirs í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og hömlunar á P-glýkóprótein. Milliverkun við saquinavir/ritonavir hefur ekki verið rannsökuð og gæti verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammt saquinavirs.

### Súlfónýlúrealyf

Fluconazol hefur reynst lengja helmingunartíma í sermi fyrir súlfónýlúrealyf sem gefin eru til inntöku (t.d. chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) við samhliða gjöf hjá heilbrigðum

sjálfboðaliðum. Við samhliða gjöf er ráðlagt er að hafa títt eftirlit með blóðsykri og minnka skammt súlfónýlurealyfja eftir þörf.

#### Theophyllin

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

#### Tofacitinib

Útsetning fyrir tofacitinibi er aukin þegar tofacitinib er gefið samtímis lyfjum sem valda bæði miðlungi mikilli hömlun á CYP3A4 og öflugri hömlun á CYP2C19 (t.d. fluconazol). Því er ráðlagt að minnka skammt tofacitinibs 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 fluconazoli, 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 fluconazol aukið plasmagildi vinca-alkalóíða (t.d. vincristins og vinblastins) 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 fluconazoli, sem hvarf eftir að meðferð með fluconazoli var hætt. Þessa samsetningu má nota en hafa skal í huga tíðni aukaverkana á miðtaugakerfi.

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

Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið voriconazol til inntöku (400 mg á 12 klst. fresti á degi 1, síðan 200 mg á 12 klst. fresti í 2,5 dag) og fluconazol til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst. fresti í 4 daga) jókst  $C_{max}$  fyrir voriconazol að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC<sub>t</sub> fyrir voriconazol jókst að meðaltali um 79% (90% CI:40%, 128%). Ekki hefur verið sýnt fram á hve mikið þarf að minnka skammt eða skammtatíðni voriconazols og fluconazols til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast voriconazoli ef voriconazol er notað strax á eftir fluconazoli.

#### Zidovudin

Fluconazol eykur  $C_{max}$  og AUC fyrir zidovudin um annars vegar 84% og hins vegar 74%, vegna u.þ.b. 45% skerðingar á úthreinsun zidovudins til inntöku. Helmingunartími zidovudins lengdist einnig um u.þ.b. 128% í kjölfar samsettrar meðferðar með fluconazoli. Hafa skal eftirlit með aukaverkunum tengdum zidovudini hjá sjúklingum sem fá þessa samsetningu. Íhuga má að minnka skammt zidovudins.

#### Azithromycin

Í opinni, slembiraðaðri, þriggja-leiða víxlrannsókn (three-way crossover study) hjá 18 heilbrigðum einstaklingum var metið hvort stakur 1.200 mg skammtur af azithromycini hefði áhrif á lyfjahvörf staks 800 mg skammts af fluconazoli til inntöku, auk þess sem áhrif fluconazols á lyfjahvörf azithromycins voru metin.

Engin marktæk lyfjahvarfamilliverkun varð á milli fluconazols og azithromycins.

#### Getnaðarvarnarlyf til inntöku

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

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Áhorfsrannsókn bendir til aukinnar hættu á fósturláti hjá konum sem fengu fluconazol á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

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

Greint hefur verið frá fjölda fæðingargalla (þ.m.t. stutthöfuð, rangvöxtur eyrna, vansköpun hausamóta (giant anterior fontanelle), beygðan lærlegg og samvaxin upphandleggsbein (radio-humeral synostosis)) hjá ungbörnum mæðra sem meðhöndlaðar voru við þekjumyglu í 3 mánuði eða lengur, með stórum fluconazol skömmtum (400-800 mg/sólarhring). Tengsl fluconazols við þessi tilvik eru óljós.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3).

Eftir stakan skammt af lyfinu eða þegar lengri meðferð er hætt er ráðlagt að konur láti líða u.þ.b. 1 viku (jafngildir 5-6 helmingunartímum) til að hreinsa lyfið úr líkamanum áður en þær verða þungaðar (sjá kafla 5.2).

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

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

##### Brjóstgjöf

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

##### Frjósemi

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

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt öryggisupplýsinga

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

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

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir sem sést hafa við meðferð með fluconazoli 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 ( $\leq 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð	
<b>Ónæmiskerfi</b>			Bráðaofnæmi	
<b>Efnaskipti og næring</b>		Minnkuð matarlyst	Kólesterólhækkun, aukning á þríglýseríðum í blóði, blóðkalíumlækkun	
<b>Geðræn vandamál</b>		Svefnhöfgi, svefnleysi		
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl, breyting á bragðskyni	Skjálfti	
<b>Eyru og völundarhús</b>		Svimi		
<b>Hjarta</b>			<i>Torsades de pointes</i> (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4).	
<b>Meltingarfæri</b>	Kviðverkur, uppköst, niðurgangur, ógleði	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.		
<b>Lifur og gall</b>	Aukning á alanín-amínótransferasa (sjá kafla 4.4), aukning á aspartat-amínótransferasa (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 bilirubini (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)	
<b>Húð og undirhúð</b>	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot* (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði,	Eitrunardreplos húðþekju (sjá kafla 4.4), Stevens-Johnson	Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum

		aukin svitamyndun	heilkenni (sjá kafla 4.4), bráður útbreiddur graftarbóluroði (sjá kafla 4.4), skinnflagningshúðbólga, ofnæmisbjúgur, búgur í andliti, hárlos	(DRESS heilkenni)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>		Vöðvaverkir		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Þreyta, 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun fluconazols ásamt ofskynjunum og vænisýki.

### Meðhöndlun

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

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppasýkingalyf til altækrar notkunar, tríazol- og tetrazólafleiður, ATC flokkur: J02A C01

### Verkunarháttur

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



Gjöf 50 mg af fluconazol 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 fluconazoli á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á gildi stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH örvin hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyryn sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af fluconazoli hafa ekki áhrif á umbrot þess.

#### Næmi in vitro

*In vitro* sýnir fluconazol sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum *Candida* tegundum (þ.m.t. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi fyrir fluconazoli minnkað og *C. krusei* og *C. auris* eru ónæmir fyrir fluconazoli. Næmisviðmið (MIC) og faraldsfræðileg viðmið (epidemiological cut-off value, ECOFF) fyrir fluconazol eru hærrí fyrir *C. guilliermondii* en fyrir *C. albicans*.

Fluconazol 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 fluconazoli. 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 hærrí MIC-gildi fyrir fluconazol.

#### Leið(ir) til ónæmis

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

Algengasta leið til ónæmis hjá *Candida*-tegundum, sem yfirleitt eru nærmar, 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 uppbotarferla.

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 fluconazoli (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*).

#### Viðmið (samkvæmt EUCAST)

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 fluconazol fyrir *Candida* tegundir (EUCAST skýrsla um fluconazol (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>)						Tegunda ósértæk viðmið <sup>A</sup> N≤/Ó>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	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 lyfjahlöf og lyfhrif og eru óháð MIC gildi einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreint sértækt viðmið.

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

\* = *C. glabrata* er í heild sinni í næmisflokki 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 næmisflokki 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 Lyfjahlöf

Lyfjahlöf fluconazols eru svipuð hvort sem það er gefið í æð eða til inntöku.

### Frásög

Fluconazol 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 frásög eftir inntöku. Hámarksþéttni í plasma næst eftir 0,5-1,5 klst. Þegar lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmáþéttni 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 stöðum plasmagildum á öðrum degi.

### Dreifing

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

Fluconazol dreifist í alla líkamsvökva sem rannsakaðir hafa verið. Gildi fluconazols í munnvatni og hráka er svipuð og plasmagildi. Hjá sjúklingum með mengisbólgu af völdum sveppa eru gildi fluconazols 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 fluconazols, sem er meiri en í sermi. Fluconazol safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni fluconazols 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 fluconazols í hornlagi húðar 23,4 míkróg/g á 7. degi og 7 dögum eftir annan skammt var hún enn 7,1 míkróg/g.

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

Helmingunartími fluconazols 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 fluconazols er í réttu hlutfalli við kreatínínúthreinsun. 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.

#### Lyfjahlvörf hjá sjúklingum með skerta 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 fluconazol með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klst. hafa u.þ.b. 50% af fluconazoli verið fjarlægð úr blóðinu.

#### Lyfjahlvörf við brjóstgjöf

Í rannsókn á lyfjahlvörfum hjá tíu konum með barn á brjósti, sem hættu brjóstgjöf ungbarna sinna tímabundið eða að fullu, var þéttni fluconazols í plasma og brjóstamjólki mæld í 48 klst. eftir stakan 150 mg skammt af fluconazoli. Þéttni fluconazols 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 fluconazols 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.

#### Lyfjahlvörf hjá börnum

Lagt var mat á upplýsingar um lyfjahlvörf hjá 113 börnum úr 5 rannsóknum; 2 staksskammta 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 fluconazoli hjá börnum á aldrinum 9 mánaða til 15 ára var AUC u.þ.b. 38 míkroég•klst./ml fyrir hverja 1 mg/kg skammtaeyningu. Meðalhelmingunartími brotthvarfs fluconazols 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 fluconazols úr plasma í u.þ.b. 24 klst. Þetta er sambærilegt við helmingunartíma brotthvarfs fluconazols úr plasma eftir staka gjöf af 3 mg/kg í æð hjá 11 daga-11 mánaða gömlum börnum. Dreifingarrúmmál hjá þessum aldurs hópi var u.þ.b. 950 ml/kg.

Reynsla af fluconazoli hjá nýburum er takmörkuð við lyfjahlvörfarannsóknir 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 fluconazoli 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 míkroég•klst./ml (á bilinu 173-385 míkroég•klst./ml) á 1. degi og jókst í að meðaltali 490 míkroég•klst./ml (á bilinu 292-734 míkroég•klst./ml) á 7. degi og minnkaði í að meðaltali 360 míkroég•klst./ml (á bilinu 167-566 míkroég•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.

#### Lyfjahlvörf hjá öldruðum

Rannsókn var gerð á lyfjahlvörfum hjá 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af fluconazoli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu þvagræsilyf samhliða. C<sub>max</sub> var 1,54 µg/ml og náðist 1,3 klst. eftir að skammtur var gefinn.

Meðalgildi AUC var  $76,4 \pm 20,3$  mÍkróg•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 fluconazols um nýru (0,124 ml/mín./kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Því virtist breyting á dreifingu og brotthvarfi fluconazols 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

Fluconazol 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 (u.þ.b. 2- til 7-faldur ráðlagður skammtur hjá mönnum). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlkyns rottum sem meðhöndlaðar voru með 5 og 10 mg/kg/dag.

#### Stökkbreytandi áhrif

Fluconazol, með eða án virkjunar af völdum efnaskipta, var neikvætt í prófum á stökkbreytandi áhrifum í 4 stofnum *Salmonella typhimurium* og í L5178Y eítillfrumum úr músum. Rannsóknir á erfðaeftni í frumum *in vivo* (beinmergsfrumur í músum, eftir gjöf fluconazols til inntöku) og *in vitro* (eítillfrumur úr mönnum sem útsettar voru fyrir 1.000 µg/ml af fluconazoli) sýndu engin merki um stökkbreytingu á litningum.

#### Eiturverkun á æxlun

Fluconazol 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 órlítilli 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 fluconazoli hafa í för með sér. Hliðstæðar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum sem fengið hafa fluconazol (sjá kafla 5.1).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

*Innihald hylkis:*

Laktósaeinhýdrat

Natríumlárýlsúlfat

Magnesíumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Maíssterkja

*Hylkisskel, 50 mg, 100 mg og 150 mg:*

Patent blátt V (E131)

Títantvíoxíð (E171)  
Gelatín

*Hylkisskel, 200 mg:*  
Títantvíoxíð (E171)  
Asórúbín (E122)  
Indigótín (E132)  
Gelatín

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

5 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynna (Ál/PVC-PVDC)

50 mg: 100x1, 7, 10, 20, 28, 50 og 98 hylki

100 mg: 100x1, 7, 10, 20, 28, 50, 60 hylki

150 mg hylki: 1, 2, 4, 6, 12 hylki

200 mg: 100x1, 7, 10, 20, 28, 30, 50 hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Krka Sverige AB  
Göta Ark 175  
118 72 Stockholm  
Svíþjóð

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

IS/1/18/065/01-04

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

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. júní 2018.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

11. maí 2023.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is).