

 17. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Fluconazol ”Accord”, hårde kapsler**

1. **D.SP.NR.**

 27735

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Fluconazol ”Accord”

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver hård kapsel indeholder 50 mg, 150 mg eller 200 mg fluconazol.

Hjælpestoffer:

50 mg: Indeholder 52 mg lactosemonohydrat

150 mg: Indeholder 157 mg lactosemonohydrat

200 mg: Indeholder 210 mg lactosemonohydrat

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler.

50 mg: Kapsel størrelse 4, hvid underdel og grøn overdel.

150 mg: Kapsel størrelse 1, blå underdel og blå overdel.

200 mg: Kapsel størrelse 0, hvid underdel og hvid overdel.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

 Fluconazol ”Accord” er indiceret til følgende svampeinfektioner (se pkt. 5.1).

Fluconazol ”Accord” er indiceret til voksne til behandling af:

* Kryptokokmeningitis (se pkt. 4.4)
* Kokcidioidomykose (se pkt. 4.4)
* Invasiv candidiasis
* Mukøs candidiasis inklusive orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduri og kronisk mukokutan candidiasis
* Kronisk oral atrofisk candidiasis (øm mund efter protese), hvis mundhygiejnen eller lokalbehandling er utilstrækkelig
* Vaginal candidiasis, akut eller recidiverende, hvis lokalbehandling ikke er relevant.
* *Candida*-balanitis, hvis lokalbehandling ikke er relevant
* Dermatomykoser inklusive tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor og dermale *Candida*-infektioner, når systemisk behandling er indiceret
* Tinea unguinium (onykomykose), hvis andre stoffer ikke er relevante

Fluconazol ”Accord” er indiceret profylaktisk hos voksne

* Mod tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recediv
* Mod tilbagefald af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos patienter med hiv-infektion, der har høj risiko for recediv
* For at reducere forekomsten af rekurrerende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder om året)
* Mod *Candida*-infektioner hos patienter med forlænget neutropeni (såsom patienter med hæmatologiske maligniteter, som får kemoterapi, eller patienter, som har fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1))

Fluconazol ”Accord” er indiceret til nyfødte, spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen 0-17 år

Fluconazol Accord anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis og til forebyggelse af svampeinfektioner hos immunsupprimerede patienter. Fluconazol Accord kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recediv (se pkt. 4.4).

Behandling kan påbegyndes, før kulturerne er identificeret og resultaterne af andre laboratorieundersøgelser foreligger. Dog skal antiinfektionsbehandlingen justeres i overensstemmelse med resultaterne, når de foreligger.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges.

* 1. **Dosering og administration**

 Dosering

Dosis skal baseres på svampeinfektionens art og sværhedsgrad. Behandling af infektioner, som kræver flergangsdosering, skal fortsætte, indtil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser, at den aktive svampeinfektion er aftaget. En utilstrækkelig behandlingsvarighed kan det medføre recidiv af den aktive infektion.

Voksne

| **Indikation** | **Dosering** | **Behandlingsvarighed** |
| --- | --- | --- |
| **Kryptokokkose** | Behandling af kryptokokmeningitis. | Støddosis:400 mg på dag 1 Efterfølgende dosis:200 mg til 400 mg én gang dagligt | Sædvanligvis mindst 6-8 uger.Ved livstruende infektioner kan den daglige dosis øges til 800 mg. |
| Vedligeholdelses-behandling til forebyggelse af tilbagefald af kryptokok-meningitis hos patienter med høj risiko for recediv. | 200 mg én gang dagligt | På ubestemt tid med en daglig dosis på 200 mg.  |
| **Kokcidioidomy­kose** |  | 200 mg til 400 mg én gang dagligt | Fra 11 måneder op til 24 måneder eller længere afhængig af patienten. 800 mg daglig kan overvejes ved nogle infektioner og især ved meningeale sygdomme. |
| **Invasiv candidiasis** |  | Støddosis:800 mg på dag 1Efterfølgende dosis: 400 mg én gang dagligt | Generelt er den anbefalede behandlingsvarighed for candidæmi 2 uger efter første negative bloddyrkning og manglende tegn og symptomer på candidæmi.  |
| **Behandling af mukøs candidiasis** | Orofaryngeal candidiasis | Støddosis: 200 mg til 400 mg på dag 1Efterfølgende dosis: 100 mg til 200 mg én gang dagligt | 7–21 dage (indtil orofaryngeal candidiasis er i bedring).Længere perioder kan anvendes ved patienter med alvorligt nedsat immunforsvar. |
| Øsofageal candidiasis | Støddosis:200 mg til 400 mg på dag 1Efterfølgende dosis: 100 mg til 200 mg én gang dagligt | 14-30 dage (indtil øsofageal candidiasis er i bedring).Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunfunktion. |
| Candiduri | 200 mg til 400 mg én gang dagligt | 7–21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunfunktion. |
| Kronisk atrofisk candidiasis | 50 mg én gang dagligt | 14 dage |
| Kronisk mukokutan candidiasis | 50 mg til 100 mg én gang dagligt | Op til 28 dage. Længere afhængigt af både infektionens sværhedsgrad og underliggende immunsuppression/infektion. |
| **Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med hiv-infektion, som har høj risiko for tilbagefald** | Orofaryngeal candidiasis | 100 mg til 200 mg én gang dagligt eller 200 mg 3 gange pr. uge | På ubestemt tid hos patienter med kronisk immunsuppression |
| Øsofageal candidiasis | 100 mg til 200 mg én gang dagligt eller 200 mg 3 gange pr. uge | På ubestemt tid hos patienter med kronisk immunsuppression. |
| **Genital candidiasis** | Akut vaginal candidiasisCandidal balanitis | 150 mg | Enkeltdosis |
| Behandling af og profylaktisk mod tilbagevendende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder pr. år) | 150 mg hver 3. dag i alt 3 gange (dag 1, 4 og 7) efterfulgt af 150 mg én gang ugentligt som vedligeholdelses-dosis | Vedligeholdelsesdosis:6 måneder.  |
| **Dermatomykoser** | Tinea pedisTinea corporisTinea cruris*Candida-*infektioner | 150 mg én gang ugentligt eller 50 mg én gang dagligt | 2-4 uger. Tinea pedis kan kræve op til 6 ugers behandling. |
| Tinea versicolor | 300 mg til 400 mg én gang ugentligt | 1 til 3 uger |
| 50 mg én gang daglig | 2 til 4 uger |
| Tinea unguium(onykomykose) | 150 mg én gang ugentligt | Behandlingen skal fortsættes, indtil den inficerede negl er erstattet (ikke inficeret negl groet ud). Det tager normalt 3-6 måneder for en fingernegl at gro ud og 6-12 måneder for en tånegl. Væksthastigheden varierer dog meget fra person til person og med alderen. Efter en succesfuld behandling af langvarige kroniske infektioner kan neglen af og til forblive misdannet. |

| **Indikation** | **Dosering** | **Behandlingsvarighed** |
| --- | --- | --- |
| **Profylakse ved *Candida*-infektioner hos patienter med langvarig neutropeni** |  | 200 mg til 400 mg én gang dagligt | Behandlingen bør indledes flere dage før forventet forekomst af neutropeni og skal fortsættes i 7 dage efter patientens bedring efter neutropenien, efter neutrofiltallet er nået over 1.000 celler pr. mm3. |

**Særlige patientgrupper**

Ældre

Dosis skal justeres i forhold til nyrefunktionen (se ”Nedsat nyrefunktion”).

Nedsat nyrefunktion

Fluconazol udskilles fortrinsvist i urinen som et uændret aktivt stof.

Dosisjustering af enkeltdosisbehandling er ikke nødvendig. Hos patienter (inklusive børn) med nedsat nyrefunktion, som skal have flere doser fluconazol, gives initialt 50-400 mg baseret på den anbefalede daglige dosis for den pågældende indikation. Efter den initiale støddosis bør daglig dosis (afhængig af indikation) baseres på følgende tabel:

|  |  |
| --- | --- |
| Kreatinin-clearance (ml / min) | Procent af anbefalet dosis |
| > 50 | 100 % |
| ≤ 50 (Ingen hæmodialyse) | 50 % |
| Hæmodialyse  | 100 % efter hver hæmodialyse  |

Patienter i hæmodialyse bør få 100 % af den anbefalede dosis efter hver hæmodialyse. På dage uden dialyse bør patienten doseres i henhold til kreatinin-clearance.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede tilgængelige data for patienter med nedsat leverfunktion. Fluconazol skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4. og 4.8).

**Pædiatrisk population**

 En maksimal daglig dosis på 400 mg bør ikke overskrides i den pædiatriske population.

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne afhænger behandlingens varighed af klinisk og mykologisk respons. Fluconazol Accord gives som én enkelt daglig dosis.

Til børn med nedsat nyrefunktion, se dosering under ”Nedsat nyrefunktion”. Fluconazols farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos børn med nyreinsufficiens (se nedenfor vedrørende ”Nyfødte født til termin”, der ofte udviser primær umoden nyrefunktion).

*Spædbørn, småbørn og børn (fra 28 dage til 11 år)*

| **Indikation** | **Dosering**  | **Anbefalinger** |
| --- | --- | --- |
| Mukøs candidiasis | Initialdosis: 6 mg/kgEfterfølgende dosis:3 mg/kg én gang dagligt | Initialdosis kan gives den første dag for hurtigere at opnå steady state niveau. |
| Invasiv candidiasisKryptokokmeningitis | Dosis: 6-12 mg/kg én gang dagligt  | Afhængig af sygdommens sværhedsgrad. |
| Vedligeholdelses-behandling til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for tilbagefald. | Dosis: 6 mg/kg én gang dagligt | Afhængig af sygdommens sværhedsgrad. |
| Profylakse af *Candida* hos immunsupprimerede patienter | Dosis: 3-12 mg/kg én gang dagligt | Afhængig af sværhedsgrad og varighed af den inducerede neutropeni (se under dosering til voksne) |

*Unge* *(fra 12 til 17 år)*

Afhængig af vægt og pubertal udvikling vil lægen vurdere, hvilken dosering (voksne eller børn) der er mest hensigtsmæssig. Kliniske data indikerer, at børn har en højere fluconazol-clearance end den, der ses hos voksne. Doser på 100, 200 og 400 mg til voksne svarer til doser på 3, 6 og 12 mg/kg til børn for opnåelse af sammenlignelig systemiske eksponering.

Sikkerhed og virkning ved indikationen genital candidiasis hos børn er ikke klarlagt. De foreliggende sikkerhedsdata for andre pædiatriske indikationer er beskrevet i afsnit 4.8. Hvis behandling af genital candidiasis hos unge (fra 12-17 år) er tvingende nødvendig, bør doseringen være den samme som til voksne.

*Nyfødte født til termin (0 til 27 dage)*

Nyfødte udskiller fluconazol langsomt. Der foreligger kun få farmakokinetiske data til at understøtte denne dosering til nyfødte (se pkt. 5.2).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Dosering**  | **Anbefalinger** |
| Nyfødte født til termin (0-14 dage) | Samme dosis mg/kg som til ældre børn, men dosis skal administreres hver 72. time. | En maksimal dosis på 12 mg/kg hvert 3. døgn bør ikke overskrides. |
| Nyfødte født til termin (15-27 dage) | Samme dosis mg/kg som til ældre børn, men dosis skal administreres hver 48. time. | En maksimal dosis på 12 mg/kg hvert 2. døgn bør ikke overskrides. |

Administrationsmåde

Fluconazol kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusion. Indgivelsesvejen afhænger af patientens kliniske tilstand. Ved ændring af indgivelsesvejen fra intravenøs til oral eller *vice versa*, er det ikke nødvendigt at ændre den daglige dosis.

Lægen skal ordinere den mest passende lægemiddelform og -styrke i henhold til alder, vægt og dosis. Kapselformuleringen er ikke egnet til spædbørn og små børn. Der forefindes flydende formuleringer af fluconazol, som passer bedre til denne population.

Kapslerne skal synkes hele og kan tages uafhængigt af måltider.

* 1. **Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof, andre azolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af terfenadin er kontraindiceret hos patienter, som får fluconazol 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne af et interaktionsforsøg med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres af CYP3A4, som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin er kontraindiceret hos patienter, som får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Tinea capitis

Fluconazol er blevet undersøgt til behandling af tinea capitis hos børn. Resultatet er ikke bedre end for griseofulvin, og den samlede succesrate var mindre end 20 %. Derfor bør fluconazol ikke anvendes mod tinea capitis.

Kryptokokkose

Der er begrænset bevis for fluconazols effekt ved behandling af kryptokokkose andre steder (f.eks. pulmonal eller kutan kryptokokkose), hvorfor det ikke er muligt at give dosisanbefalinger.

Dyb endemisk mykose

Der er begrænset bevis for fluconazols effekt ved behandling af andre former for endemiske mykoser såsom parakokcidioidomykose, lymfokutansporotrikose og histoplasmose*,* hvorfor det ikke er muligt at give dosisanbefalinger.

Nyresystemet

Fluconazol Accord bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Binyrebarkinsufficiens

Ketoconazol er kendt for at forårsage binyrebarkinsufficiens, og dette kan i sjældne tilfælde også ses ved brug af fluconazol.

Binyrebarkinsufficiens relateret til samtidig behandling med prednison er beskrevet i pkt. 4.5, ”Fluconazols virkning på andre lægemidler”.

Det hepatobiliære system

Fluconazol Accord bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Fluconazol er i sjældne tilfælde sat i forbindelse med hepatotoksicitet, herunder letale tilfælde, primært hos patienter med alvorlige underliggende sygdomme. I tilfælde med fluconazol-associeret hepatotoksicitet, er der ikke påvist nogen sammenhæng med den totale døgndosis, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde var fluconazol-hepatotoksiciteten reversibel efter behandlingsophør.

Patienter, der udvikler unormale leverfunktionsværdier under behandling med fluconazol, skal monitoreres nøje for udvikling af mere alvorlige leverskader.

Patienten skal informeres om mulige tegn på alvorlig leversygdom (vigtigst asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot). Forekommer disse tegn, skal behandlingen straks afbrydes, og patienten skal søge læge.

Det kardiovaskulære system

Nogle azoler, herunder fluconazol, er sat i forbindelse med forlængelse af QT-intervallet i EKG. Fluconazol forårsager QT-forlængelse via hæmning af den korrigerende kaliumstrøm (Ikr). Den QT-forlængelse, der forårsages af andre lægemidler (såsom amiodaron), kan blive forstærket via hæmning af cytochrom P450 (CYP) 3A4. Efter markedsføring er der set meget sjældne tilfælde af forlængelse af QT-intervallet og torsades de pointes hos patienter, der tog Fluconazol Accord. Disse rapporter omfatter alvorligt syge patienter med flere sammenblandede risikofaktorer, såsom strukturel hjertesygdom, elektrolytforstyrrelser og samtidig brug af anden medicin. Patienter med hypokaliæmi og fremskredent hjertesvigt har øget risiko for forekomst af livstruende ventrikulære arytmier og torsades de pointes.

Fluconazol Accord bør administreres med forsigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande. Samtidig administration af andre lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via cytochrom P450 (CYP) 3A4, er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin har vist sig at forlænge QTc-intervallet i den anbefalede terapeutiske dosis, og det er et CYP3A4-substrat. Samtidig anvendelse af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

Patienter har i sjældne tilfælde udviklet eksfoliative kutane reaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, under behandling med fluconazol. Der er indberettet lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Aids-patienter er mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige kutane reaktioner i forbindelse med mange lægemidler. Hvis der udvikles udslæt, som kan tilskrives fluconazol, hos en patient, som behandles for en overfladisk svampeinfektion, skal fluconazol seponeres. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, skal de monitoreres nøje, og fluconazol skal seponeres, hvis der udvikles *bulløse* læsioner eller *erythema* multiforme.

Candidiasis

I studier er der set en øget prævalens af infektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans.* Disse er ofte naturligt resistente (f.eks. *C. krusei* og *C. auris*) eller udviser nedsat følsomhed over for fluconazol (*C. glabrata*). Sådanne infektioner kan nødvendiggøre anden antimykotisk behandling sekundært til behandlingssvigt. Derfor bør læger tage højde for prævalensen af resistens over for fluconazol i diverse *Candida*-arter.

Overfølsomhed

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

Cytochrom P450

Fluconazol er en moderat CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en stærk CYP2C19-hæmmer. Patienter, som behandles med Fluconazol samtidig med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, der metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør monitoreres (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig administration af fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør monitoreres nøje (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjælpestoffer

Kapslerne indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Fluconazol ”Accord” indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 ***Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:***

*Cisaprid*

Der har været rapporter om hjertetilfælde, herunder *torsades de pointes*, hos patienter, der fik fluconazol samtidig med cisaprid. Et kontrolleret forsøg viste, at fluconazol 200 mg én gang dagligt samtidig med cisaprid 20 mg 4 gange dagligt medførte en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af cisaprid og forlængelse af QTc-intervallet. Samtidig behandling med fluconazol og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Terfenadin*

Da der er forekommet alvorlige hjertearytmier sekundært til forlænget QTc-interval hos patienter, som fik antimykotiske azoler og terfenadin, er der udført interaktionsforsøg. Ét forsøg med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere pr. dag øger plasmakoncentrationerne af terfenadin signifikant, når terfenadin tages samtidig. Kombineret brug af fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig administration af fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten monitoreres nøje.

*Astemizol*

Samtidig administration af fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance. De resulterende øgede astemizol-plasmakoncentrationer kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og astemizol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Pimozid*

Selvom det ikke er undersøgt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Øgede pimozid-plasmakoncentrationer kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Quinidin*

Selvom det ikke er undersøgt *in vitro* og *in vivo*, kan samtidig administration af fluconazol og quinidin medføre hæmning af quinidins metabolisme. Behandling med quinidin har været associeret med QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Erythromycin*

Samtidig anvendelse af fluconazol og erythromycin kan potentielt øge risikoen for kardiotoksicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Samtidig behandling med fluconazol og erythromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

***Samtidig anvendelse af følgende lægemidler kan ikke anbefales:***

*Halofantrin*

Fluconazol kan øge halofantrins plasmakoncentration på grund af en hæmmende effekt på CYP3A4. Samtidig behandling med fluconazol og halofantrin kan potentielt øge risikoen for kardiotoksicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.4).

***Samtidig anvendelse, som skal ske med forsigtighed:***

 *Amiodaron*

 Samtidig administration af fluconazol og amiodaron kan øge QT-forlængelse. Der skal udvises forsigtighed, hvis samtidig anvendelse af fluconazol og amiodaron er nødvendig, især ved høj dosis af fluconazol (800 mg).

 ***Samtidig anvendelse af følgende lægemidler medfører forsigtighedsregler og dosisjustering:***

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

*Rifampicin*

Samtidig behandling med fluconazol og rifampicin resulterede i et fald på 25 % i AUC og en 20 % kortere halveringstid for fluconazol. Hos patienter, som får samtidig behandling med fluconazol og rifampicin, bør dosisøgning af fluconazol overvejes.

Interaktionsstudier har vist, at der ikke sker klinisk signifikant nedsættelse af absorptionen af oralt administreret fluconazol ved administration sammen med mad, cimetidin, antacida eller efter helkrops-strålebehandling i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Hydrochlorthiazid: I et farmakokinetisk interaktionsforsøg med raske forsøgspersoner medførte samtidig behandling med fluconazol og gentagne doser af hydrochlorthiazid, at plasmakoncentrationen af fluconazol steg med 40 %. En effekt af denne størrelsesorden kræver ikke nødvendigvis ændringer i doseringen af fluconazol til patienter, der samtidig får diuretika.

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en moderat hæmmer af cytochrom P450 (CYP) isoenzymerne 2C9 og 3A4. Fluconazol er også en en stærk hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over de observerede/dokumenterede interaktioner, der er nævnt nedenfor, er der en risiko for øgede plasmakoncentrationer af andre stoffer, som metaboliseres af CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ved samtidig administration af fluconazol. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af disse kombinationer, og patienterne bør monitoreres nøje. Fluconazols enzymhæmmende effekt fortsætter i 4-5 dage efter fluconazolbehandlingens ophør pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

*Abrocitinib*

Fluconazol (hæmmer af CYP2C19, 2C9 og 3A4) øgede eksponeringen for abrocitinibs aktive del med 155 %. Ved samtidig administration med fluconazol skal dosis af abrocitinib justeres efter anvisningerne i produktinformationen for abrocitinib.

*Alfentanil*

Under samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 μg/kg) hos raske forsøgspersoner steg AUC10 for alfentanil til det dobbelte, antagelig pga. hæmning af CYP3A4. Dosisjustering af alfentanil kan være nødvendig.

*Amitriptylin, nortriptylin*

Fluconazol øger effekten af amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan måles ved påbegyndelse af kombinationsbehandling og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør om nødvendigt justeres.

*Amphotericin B*

Samtidig administration af fluconazol og amphotericin B hos inficerede normale og immunsupprimerede mus viste følgende resultater: en lille additiv antimykotisk virkning ved systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion ved intrakraniel infektion med *Cryptococcus neoformans*, og antagonisme mellem de to lægemidler ved systemisk infektion med *Aspergillus fumigatus*. Den kliniske betydning af disse resultater er ukendt.

*Antikoagulantia*

Som ved andre antimykotiske azoler har erfaringer efter markedsføring vist blødningstilfælde (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med forlænget protrombintid hos patienter, som får fluconazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med fluconazol og warfarin var protrombintiden forlænget til op til det dobbelte, antagelig pga. hæmning af warfarin-metabolismen via CYP2C9. Hos patienter, som får antikoagulantia af coumarin-typen eller indanedione antikoagulanter samtidig med fluconazol, bør protrombintiden monitoreres nøje. Justering af antikoagulantdosis kan være nødvendig.

*Benzodiazepiner (korttidsvirkende), dvs. midazolam, triazolam*

Efter oral administration af midazolam resulterede fluconazol i en betragtelig stigning i midazolam-koncentrationer og psykomotorisk effekt. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og midazolam 7,5 mg øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 3,7 og 2,2 gange.

Samtidig oral indgift af fluconazol 200 mg og triazolam 0,25 mg øgede triazolams AUC og halveringstid henholdsvis 4,4 og 2,3 gange. Potenseret og forlænget virkning af triazolam er observeret ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin er nødvendig hos patienter, der behandles med fluconazol, bør det overvejes at nedsætte benzodiazepindosis, og patienterne bør moniteres passende.

*Carbamazepin*

Fluconazol hæmmer metaboliseringen af carbamazepin, og der er observeret en stigning i serum-carbamazepin på ca. 30 %. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Justering af carbamazepin-dosis kan blive nødvendig afhængig af koncentrationsmålinger/effekt.

*Calciumantagonister*

Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan potentielt øge den systemiske eksponering af calciumantagonister. Hyppig monitorering for uønskede hændelser anbefales.

*Celecoxib*

Under samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200 mg) steg Cmax og AUC for celecoxib med henholdsvis 68 % og 134 %. Det kan være nødvendigt at halvere celecoxibdosis ved kombinationsbehandling med fluconazol.

*Cyclophosphamid*

Kombinationsterapi med cyclophosphamid og fluconazol resulterer i en stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på risikoen for stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin.

*Fentanyl*

Et letalt tilfælde af fentanylforgiftning pga. mulig fentanyl-fluconazol-interaktion er blevet rapporteret. Endvidere er det påvist, at fluconazol forsinkede eliminationen af fentanyl signifikant hos raske forsøgspersoner. En øget fentanylkoncentration kan føre til respirationsdepression. Patienter skal overvåges nøje for en potentiel risiko for respirationsdepression. Dosisjustering af fentanyl kan være nødvendig.

*HMG-CoA-reduktasehæmmere*

Risikoen for myopati og rabdomyolyse forøges (dosisafhængigt) ved samtidig administration af fluconazol og HMG-CoA-reduktasehæmmere, som metaboliseres via CYP3A4, såsom atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, såsom fluvastatin (nedsat levermetabolisme af statinet). Hvis samtidig behandling er nødvendig, skal patienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatinkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktase-hæmmere bør seponeres, hvis der observeres en markant stigning i kreatinkinase, hvis der er mistanke om myopati/rabdomyolyse, eller hvis myopati/rabdomyolyse diagnosticeres. Lavere doser af HMG-CoA-reduktasehæmmere kan være nødvendige som anvist i statinernes ordinationsoplysninger.

Ibrutinib: Moderate hæmmere af CYP3A4, såsom fluconazol, øger plasmakoncentrationen af ibrutinib, og kan øge risikoen for toksicitet. Hvis kombinationen ikke kan undgås, nedsættes dosis af ibrutinib til 280 mg dagligt (2 kapsler), i det tidsrum hæmmeren anvendes, og tæt klinisk monitorering ydes.

Olaparib: Moderate hæmmere af CYP3A4, såsom fluconazol, øger plasmakoncentrationen af olaparib, og samtidig brug anbefales ikke. Hvis kombinationen ikke kan undgås, skal dosis af olaparib begrænses til 200 mg to gange dagligt.

*Immunosuppressiva (dvs. ciclosporin, everolimu, sirolimus og tacrolimus)*

*Ciclosporin*

Fluconazol øger koncentration og AUC af ciclosporin signifikant. Ved samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg/dag) blev AUC for ciclosporin øget 1,8 gange. Denne kombination kan anvendes med dosisnedsættelse af ciclosporin afhængigt af ciclosporin-koncentrationen.

*Everolimus*

Selv om det ikke er undersøgt *in vivo* og *in vitro*, kan fluconazol muligvis øge serumkoncentrationen af everolimus via hæmning af CYP3A4.

*Sirolimus*

Fluconazol øger plasmakoncentrationen af sirolimus, antagelig ved at hæmme metaboliseringen af sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Denne kombination kan anvendes med dosisjustering af sirolimus afhængig af effekt/koncentrationsmålinger.

*Tacrolimus*

Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange som følge af hæmning af metaboliseringen af tacrolimus via CYP3A4 i tarmene. Der er ikke observeret nogen signifikante farmakokinetiske ændringer, hvis tacrolimus gives intravenøst. Forøgede tacrolimus-koncentrationer har været associeret med nefrotoksicitet. Dosis af oralt tacrolimus bør nedsættes afhængig af tacrolimus-koncentrationen.

*Losartan*

Fluconazol hæmmer metaboliseringen af losartan til dets aktive metabolit (E-3174), som er ansvarlig for størstedelen af den angiotensin-II-receptor-antagonisme, der forekommer under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

*Lurasidon*

Moderate hæmmere af CYP3A4, såsom fluconazol, kan øge plasmakoncentrationen af lurasidon. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, skal dosis af lurasidon reduceres som anvist i lurasidons ordinationsoplysninger.

*Methadon*

Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af methadon. Justering af methadon-dosis kan være nødvendig.

*Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler*

Cmax og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig administration med fluconazol sammenlignet med administration af flurbiprofen alene. Tilsvarende blev Cmax og AUC for den farmakologisk aktive isomer [S-(+)-ibuprofen] øget med henholdsvis 15 % og 82 %, når fluconazol blev administreret samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg) sammenlignet med administration af racemisk ibuprofen alene.

Selvom det ikke er blevet undersøgt specifikt, kan fluconazol potentielt øge den systemiske eksponering af andre NSAID, som metaboliseres af CYP2C9 (f.eks. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hyppig monitorering for NSAID-relaterede uønskede hændelser og toksicitet anbefales. Justering af NSAID-dosis kan være nødvendig.

*Phenytoin*

Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisering af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst bevirkede en stigning i phenytoins AUC24 med 75 % og Cmin med 128 %. Ved samtidig administration bør serum-phenytoin-koncentrationerne monitoreres for at undgå phenytointoksicitet.

*Prednison*

Der har været en case-rapport, hvor en levertransplanteret patient behandlet med prednison udviklede akut binyrebark-insufficiens, da en tre måneders behandling med fluconazol blev seponeret. Seponeringen af fluconazol forårsagede antagelig en øget CYP3A4-aktivitet, som førte til øget metabolisering af prednison. Patienter i langtidsbehandling med fluconazol og prednison bør monitoreres nøje for binyrebarkinsufficiens, når fluconazol seponeres.

*Rifabutin*

Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket medfører en stigning i AUC for rifabutin på op til 80 %. Der har været rapporter om uveitis hos patienter, der blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsterapi skal man være opmærksom på symptomer på rifabutin-toksicitet.

*Saquinavir*

Fluconazol øger AUC og Cmax for saquinavir med henholdsvis ca. 50 % og ca. 55 % pga. hæmning af saquinavirs hepatiske metabolisering via CYP3A4 og hæmning af P-glykoprotein. Interaktion med sanquinavir/ritonavir er ikke blevet undersøgt og kan være mere markant. Dosisjustering af saquinavir kan være nødvendig.

*Sulfonylurinstof*

Fluconazol er vist sig at forlænge serumhalveringstiden af samtidigt administrerede orale sulfonylurinstoffer (f.eks. chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) hos raske forsøgspersoner. Hyppig monitorering af blodglucose og passende reduktion af dosis af sulfonylurinstof anbefales ved kombinationsbehandling.

*Theophyllin*

I et placebokontrolleret interaktionsstudie resulterede administration af fluconazol 200 mg i 14 dage i et fald på 18 % i gennemsnitlig plasmaclearance af theophyllin. Patienter i behandling med høje doser theophyllin, eller som af andre grunde har en øget risiko for theophyllin-toksicitet, bør observeres for tegn på theophyllin-toksicitet ved samtidig behandling med fluconazol. Behandlingen bør justeres, hvis der udvikles tegn på toksicitet.

*Tofacitinib*

Tofacitinib-eksponering forøges, når tofacitinib administreres samtidigt med lægemidler, der forårsager både moderat hæmning af CYP3A4 og stærk hæmning af CYP2C19 (fx fluconazol). Derfor anbefales det at nedsætte tofacitinib-dosen til 5 mg dagligt, når tofacitinib administreres samtidigt med disse lægemidler.

*Tolvaptan*

Tolvaptan-eksponering øges signifikant (200 % i AUC; 80 % i Cmax), når tolvaptan (et CYP3A4-substrat) administreres samtidig med fluconazol (en moderat CYP3A4-hæmmer), med risiko for betydelig stigning i bivirkninger især udtalt diurese, dehydrering og akut nyresvigt. Ved samtidig brug bør tolvaptan dosis nedsættes som angivet i produktresuméet for tolvaptan, og patienten bør hyppigt monitoreres for eventuelle bivirkninger forbundet med tolvaptan.

*Vinkaalkaloider*

Selvom det ikke er blevet undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og føre til neurotoksicitet, der er mulig pga. en hæmmende effekt på CYP3A4.

*Vitamin A*

Baseret på en case-rapport om en patient, som fik kombinationsbehandling med all-trans-retinoidsyre (en vitamin A-syreform) og fluconazol, udvikledes der CNS-bivirkninger i form af pseudotumor cerebri, der forsvandt efter seponering af fluconazol. Kombinationen kan anvendes, men man bør være opmærksom på forekomsten af CNS-relaterede bivirkninger.

*Voriconazol (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmer)*

Samtidig administration af oral voriconazol (400 mg/12 timer i 1 dag, derefter 200 mg/12 timer i 2,5 dage) og oral fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg/24 timer i 4 dage) hos 8 raske mandlige forsøgspersoner resulterede i en stigning i Cmax og AUCT for voriconazol på gennemsnitligt henholdsvis 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % CI: 40, 128 %). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, som vil eliminere denne virkning, er ikke blevet fastslået. Monitorering for voriconazol-associerede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol.

*Zidovudin*

Fluconazol øger Cmax og AUC for zidovudin med henholdsvis 85 % og 75 % pga. et fald i zidovudins orale clearance på ca. 45 %. Zidovudins halveringstid blev ligeledes forlænget med ca. 128 % efter kombinationsbehandling med fluconazol. Patienter, som behandles med denne kombination, bør monitoreres for udvikling af zidovudin-relaterede bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan overvejes.

*Azithromycin*

I et åbent, randomiseret, trevejs-crossover-studie med 18 raske forsøgspersoner vurderedes, om en enkelt oral dosis på 1.200 mg azithromycin havde effekt på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 800 mg fluconazol, og samtidig vurderedes fluconazols effekt på azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

*Orale kontraceptiva*

Der er blevet udført to farmakokinetiske studier med et oralt kontraceptivum af kombinationstypen og gentagen dosering med fluconazol. Der var ingen relevant effekt på hormonkoncentrationerne i studiet med 50 mg fluconazol, men ved døgndoser på 200 mg steg AUC for ethinylestradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er derfor næppe sandsynligt, at gentagen brug af fluconazol i disse doser vil have en effekt på et oralt kontraceptivum af kombinationstypen.

Ivacaftor: (alene eller kombineret med lægemidler i samme terapeutiske klasse: Samtidig administration af ivacaftor, en cystisk fibrose transmembran konduktans regulator (CFTR) potentiator, forhøjede eksponeringen over for ivacaftor 3 gange, og eksponeringen over for M1 1,9 gange. En reduktion af ivacaftor-dosis (alene eller kombineret) er nødvendig som anvist i ivacaftors (alene eller kombineret) ordinationsoplysninger.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder, der kan blive gravide

Før behandling indledes, bør patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Efter behandling med en enkelt dosis anbefales en udvaskningsperiode på en uge (svarende til 5-6 halveringstider), før patienten bliver gravid (se pkt. 5.2).

Ved længere behandlingsforløb kan antikonception i givet fald overvejes hos kvinder, der kan blive gravide, i hele behandlingsperioden og i 1 uge efter den sidste dosis.

Graviditet

Observationsstudier tyder på en øget risiko for spontan abort hos kvinder, der er blevet behandlet med fluconazol i første og/eller andet trimester i forhold til kvinder, der ikke er behandlet med fluconazol, eller er behandlet med topiske azoler i samme periode.

Data fra flere tusinde gravide kvinder, der blev behandlet med en kumulativ dosis ≤ 150 mg fluconazol, administreret i første trimester, viser ingen stigning i den samlede risiko for misdannelser hos fosteret. I et stort observations kohortestudie var eksponering for oralt fluconazol i første trimester forbundet med en let forøget risiko for muskuloskeletale misdannelser, svarende til cirka 1 yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der blev behandlet med kumulative doser ≤ 450 mg, sammenlignet med kvinder, der blev behandlet med topiske azoler, og til cirka 4 yderligere tilfælde pr. 1.000 kvinder, der blev behandlet med kumulative doser over 450 mg. Den justerede relative risiko var 1,29 (95 % CI 1,05 til 1,58) for 150 mg oralt fluconazol og 1,98 (95 % CI 1,23 til 3,17) for doser over 450 mg fluconazol.

De tilgængelige epidemiologiske studier af kardiale misdannelser ved brug af fluconazol under graviditet giver usammenhængende resultater. En metaanalyse af fem observationsstudier, herunder flere tusinde gravide kvinder, som blev eksponeret for fluconazol i første trimester, peger imidlertid på en 1,8-2 gange øget risiko for kardiale misdannelser i forhold til ingen brug af fluconazol, og/eller topiske azoler.

Case-rapporter tegner et mønster af fødselsdefekter hos spædbørn, hvis mødre fik fluconazol i høje doser (400-800 mg/dag) under graviditeten i 3 måneder eller derover til behandling af kokcidioidomykose. Fødselsdefekterne hos disse spædbørn omfatter brachycephali, øredysplasi, forstørrede forreste fontaneller, krumning af femur og radio-humeral synostose. Det er usikkert, om der er en kausal sammenhæng mellem anvendelsen af fluconazol og disse fødselsdefekter.

Standarddoser af fluconazol og kortvarig behandling bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt.

Høje fluconazoldoser og/eller længerevarende behandling med fluconazol bør ikke anvendes til gravide, bortset fra ved potentielt livstruende infektioner.

Amning

Fluconazol udskilles i modermælk og opnår en koncentration, der svarer til den i plasma (se pkt. 5.2). Amning kan fortsættes efter en enkelt standarddosis på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje doser fluconazol. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for fluconazol og eventuelle mulige bivirkninger på det ammede barn fra fluconazol eller fra moderens underliggende sygdom.

Fertilitet

Fluconazol påvirker ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af fluconazols virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for svimmelhed eller kramper (se pkt. 4.8), mens de tager fluconazol, og bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer forekommer.

* 1. **Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen:

Der er rapporteret om lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) i forbindelse med fluconazolbehandling (se pkt. 4.4).

De hyppigst indberettede bivirkninger (>1/10) er hovedpine, abdominalsmerter, diaré, kvalme, opkastning, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase og udslæt.

Følgende bivirkninger er set og indberettet ved behandling med fluconazol med følgende hyppigheder: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ukendt (hyppighed (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorgan­klasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  | Anæmi | AgranulocytoseLeukopeni Trombocytopeni Neutropeni |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaksi |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit | HyperkolesterolæmiHypertriglyceridæmi Hypokaliæmi |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | SøvnighedInsomni |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Kramper Paræstesier Svimmelhed Smagsforstyr­relse | Tremor |  |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo |  |  |
| **Hjerte** |  |  | Torsades de pointes (se pkt. 4.4)QT-forlængelse (se pkt. 4.4) |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Abdominal­smerter OpkastningDiaréKvalme | Obstipation DyspepsiFlatulens Mundtørhed |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Forhøjet alanin-aminotrans­ferase(se pkt. 4.4)Forhøjet aspartat-aminotrans­ferase(se pkt. 4.4) Forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4) | Kolestase (se pkt. 4.4)Gulsot (se pkt. 4.4), Forøget bilirubin (se pkt. 4.4) | Leversvigt (se pkt. 4.4)hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4)Hepatitis (se pkt. 4.4) Hepatocellulær skade(se pkt. 4.4) |  |
| **Hud og subkutane væv** | Udslæt (se pkt. 4.4) | Lægemiddeludslæt(se pkt. 4.4) Urticaria (se pkt. 4.4)PruritusØget svedtendens | Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4) Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4) Akut generaliseret eksantematøs pustulose(se pkt. 4.4)Eksfoliative kutanreaktionerAngioødemAnsigtsødemAlopeci | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Myalgi |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet** |  | TræthedUtilpashedAsteniFeber |  |  |

\* Herunder fikseret medicinudslæt

Pædiatrisk population

Forekomsten af bivirkninger og abnorme laboratorieværdier observeret i pædiatriske kliniske forsøg, eksklusive indikationen genital candidiasis, er sammenlignelig med forekomsten af bivirkninger hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](file:///C%3A%5CUsers%5CAMMO%5CAppData%5CLocal%5CMicrosoft%5CWindows%5CTemporary%20Internet%20Files%5CContent.IE5%5CLCPF6EHZ%5Cwww.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

 Der har været rapporter om overdosering med fluconazol. Hallucinationer og paranoid opførsel er samtidig rapporteret.

I tilfælde af overdosering kan symptomatisk behandling (med understøttende foranstaltninger og om nødvendigt maveskylning) være tilstrækkelig.

Fluconazol udskilles primært i urinen. Forceret volumendiurese vil sandsynligvis øge eliminationshastigheden.

Tre timers hæmodialyse nedsætter plasmakoncentrationen med ca. 50 %.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazol- og tetrazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

 Virkningsmekanisme

Fluconazol er et triazol-antimykotikum. Detnprimære virkemekanisme er hæmning af den CYP-medierede 14-alfa-demetylering af lanosterol, et essentielt trin i svampenes ergosterolbiosyntese. Akkumulering af 14-alfa-methyl-sterol korrelerer med det efterfølgende fald i ergosterol i svampens cellemembran og kan være årsagen til fluconazols antimykotiske effekt. Det er påvist, at fluconazol er mere selektivt for CYP-enzymer hos svampe end for forskellige CYP-enzymsystemer hos pattedyr.

Det er påvist, at fluconazol 50 mg dagligt i op til 28 dage hverken påvirker plasma-testosteron hos mænd eller steroidkoncentrationen hos kvinder i den fødedygtige alder. Fluconazol 200-400 mg dagligt har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsstudier med phenazon indikerer, at enkeltdosis eller gentagne doser af fluconazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisering.

Følsomhed *in vitro*

Fluconazol viser *in vitro* en antimykotisk aktivitet mod klinisk almindelige *Candida*-arter (herunder *C. albicans*, *C. parapsilosis* og *C. tropicalis*). *C. glabrata* udviser nedsat følsomhed over for fluconazol, hvorimod *C. krusei* og *C. auris* er resistente over for fluconazol. Mindste hæmmende koncentrationer (MIC’er) og epidemiologisk afskæringsværdi (epidemiological cut-off value, ECOFF) af fluconazol for *C. guilliermondii* er højere end for *C. albicans*.

Fluconazol udviser også aktivitet *in vitro* mod *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gatti* såvel som mod de endemiske skimmelsvampe *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplama capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetiske/farmakodynamisk forhold

I dyreforsøg er der set korrelation mellem “mindste hæmmende koncentration”-værdier (MIC) og effekt over for eksperimentelle mykoser pga. *Candida spp*. I kliniske forsøg er der en næsten 1:1 lineær relation mellem AUC og dosis af fluconazol. Der er også en direkte, men ufuldkommen relation mellem AUC eller dosis og en positiv klinisk respons for behandling af oral candidiasis og i mindre grad candidæmi. Tilsvarende er kurering af infektioner forårsaget af stammer med en højere fluconazol-MIC mindre sandsynlig.

Resistensmekanisme(r)

*Candida* spp. har udviklet et antal resistensmekanismer over for azol-antimykotika. Svampearter, der har udviklet en eller flere resistensmekanismer, er kendte for at udvise høje “mindste hæmmende koncentration”-værdier (MIC) over for fluconazol. Dette påvirker effekten *in* *vivo* og klinisk negativt.

I sædvanligt følsomme *Candida*-arter omfatter den hyppigst forekommende mekanisme for resistensudvikling azolernes målenzymer, som er ansvarlige for biosyntesen af ergosterol. Resistens kan være forårsaget af mutation, øget enzymproduktion, efflux-mekanismer af lægemidlet eller udvikling af kompenserende pathways.

Der er rapporteret om superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte har naturligt nedsat følsomhed (*C. glabrata*) eller resistens over for fluconazol (f.eks. *C. krusei*, *C. auris*). Sådanne infektioner kan nødvendiggøre anden antimykotisk behandling. Resistensmekanismerne er ikke fuldt belyst for nogle af de reelt resistente (*C. krusei*) eller nyopståede (*C. auris*) arter af Candida.

Grænseværdier ved følsomhedstestning

MIC (mindste inhiberende koncentration)-fortolkningskriterierne for følsomhedstestning er fastlagt af European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for fluconazol og er anført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

 Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral administration.

Absorption

Efter oral administration absorberes fluconazol godt, og plasmakoncentrationerne (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90 % af de niveauer, der nås efter intravenøs administration. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. De maksimale plasmakoncentrationer i fastende tilstand nås 0,5-1,5 time efter dosisindtagelse. Plasmakoncentrationerne er proportionale med dosis. 90 % af steady state-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen dosering én gang om dagen. Administration af støddosis (på dag 1) af dobbelt normal daglig dosis giver plasmakoncentrationer på ca. 90 % af steady state på dag 2.

Distribution

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til legemets totale vandfase. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Fluconazol opnår god fordeling i alle undersøgte kropsvæsker. Koncentrationen af fluconazol i spyt og sputum svarer til plasmakoncentrationen. Hos patienter med svampemeningit er koncentrationen af fluconazol i cerebrospinalvæsken ca. 80 % af de tilsvarende plasmakoncentrationer.

Højere koncentrationer af fluconazol end i serum opnås i stratum corneum, epidermis-dermis og i ekkrin sved. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 50 mg 1 gang dagligt var koncentrationen af fluconazol efter 12 dage 73 μg/g, og 7 dage efter behandlingsophør var den stadig 5,8 μg/g. Ved 150 mg 1 gang ugentligt var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 μg/g på 7 og 7 dage efter anden dosis stadig 7,1 μg/g.

Koncentrationen af fluconazol i negle efter 4 måneder med 150 mg 1 gang ugentligt var 4,05 μg/g i raske negle og 1,8 μg/g i syge negle. Fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlingsophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i ringe grad. Kun 11 % af en radioaktiv dosis udskilles som metabolitter i urinen. Fluconazol er en moderat hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol er også en stærk hæmmer af isozym CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles primært renalt, og ca. 80 % af den administrerede dosis udskilles i urinen som uomdannet lægemiddel. Fluconazol-clearance er proportional med kreatinin-clearance. Der er ikke tegn på cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt grundlag for enkeltdosisbehandling ved vaginal candidiasis og dosering 1 gang dagligt og 1 gang ugentligt ved andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (GFR<20 ml/min) steg halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som følge heraf er dosisreduktion nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter 3 timers hæmodialyse er ca. 50 % af fluconazol elimineret fra blodet.

Farmakokinetik under amning

I et farmakokinetisk forsøg med ti ammende kvinder, som midlertidigt eller permanent var stoppet med at amme deres spædbørn, blev koncentrationerne af fluconazol i plasma og modermælk målt i 48 timer efter en enkeltdosis på 150 mg fluconazol. Den gennemsnitlige koncentration af fluconazol, der blev påvist i modermælk, var ca. 98 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den gennemsnitlige maksimale koncentration i modermælk var 2,6 mg/l 5,2 timer efter dosering. Den estimerede daglige dosis af fluconazol fra modermælk hos spædbørn (forudsat en gennemsnitlig indtagelse af modermælk på 150 ml/kg/dag) baseret på den gennemsnitlige maksimale koncentration i mælk er 0,39 mg/kg/dag, hvilket er ca. 40 % af den anbefalede dosis til spædbørn (< 2 uger) eller 13 % af den anbefalede dosis til spædbørn mod mukøs candidiasis.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet for 113 pædiatriske patienter i 5 forsøg; 2 enkeltdosisforsøg, 2 flerdosisforsøg samt 1 forsøg med præmature nyfødte. Data fra et forsøg kunne ikke tolkes pga. ændringer i formuleringen i løbet af forsøget. Yderligere data var tilgængelige fra et specielt klinisk program (”compassionate use”).

Efter administration af 2-8 mg/kg fluconazol til børn i alderen 9 måneder til 15 år fandtes en AUC på 38 µg∙t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og distributionsvolumen var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter en enkelt dosis fandtes en højere plasma-halveringstid på ca. 24 timer. Dette er sammenligneligt med plasma-halveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 3 mg/kg intravenøst til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Distributionsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske studier med præmature nyfødte. Den gennemsnitlige alder ved den første dosis var 24 timer (9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (0,75-1,1 kg) for 12 for tidligt fødte med en gennemsnitlig gestationsalder på ca. 28 uger. Syv patienter gennemførte undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner à 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg∙t/ml (fra 173 til 385) på dag 1 og steg til gennemsnitligt 490 µg∙t/ml (292-734) på dag 7, og faldt til gennemsnitligt 360 µg∙t/ml (167-566) på dag 13. Distributionsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1.184 ml/kg (510-2.130) på dag 7 og 1.328 ml/kg (1.040-1.680) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

Et farmakokinetisk forsøg blev gennemført med 22 personer, som var 65 år eller ældre, og som fik en enkelt oral dosis 50 mg fluconazol. Ti af disse patienter fik samtidig diuretika. Cmax var 1,54 µg/ml og blev nået 1,3 timer efter indtagelse. Gennemsnitligt AUC var 76,4 ± 20,3 µg∙t/ml, og den gennemsnitlige halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametre er højere end de tilsvarende værdier rapporteret hos unge, raske, frivillige mænd. Samtidig administration af diuretika ændrede ikke AUC eller Cmax signifikant. Kreatininclearance (74 ml/min), den procentdel af lægemidlet, som blev genfundet uomdannet i urinen (0-24 time, 22 %) og estimater for fluconazols renale clearance (0,124 ml/min/kg) hos ældre var desuden generelt lavere end værdierne hos yngre, frivillige forsøgspersoner. Derfor ser ændringen i fluconazols fordeling hos ældre ud til at være relateret til nedsat nyrefunktion, der er karakteristisk hos denne patientgruppe.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 I non-kliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, som overstiger den maksimale humane eksponering betragteligt, hvilket indikerer ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol udviste ikke tegn på karcinogent potentiale hos mus og rotter behandlet i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag oralt (ca. 27 gange den anbefalede dosis til mennesker). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag havde en øget hyppighed af hepatocellulære adenomer.

Mutagenese

Fluconazol, med eller uden metabolisk aktivering, viste negative mutagenicitetstest i 4 stammer af *S. typhimurium*, og i lymphoma L5178Y-systemet hos mus.

Cytogene *in vivo-* (murine knoglemarvsceller, efter oral indgift af fluconazol) og *in vitro* studier (humane lymfocytter eksponeret for fluconazol ved 1000 μg/ml) viste ingen tegn på kromosomale mutationer.

Reproduktionstoksicitet

Fluconazol påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter behandlet med daglige doser på 5, 10 eller 20 mg/kg oralt eller med parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg parenteralt.

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg. Der sås stigning i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter. De føtale misdannelser indbefattede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kranio-facial-ossifikation. Fødslens indtræden var let forsinket efter 20 mg/kg oralt, og dystoci og forlænget fødsel sås hos nogle få moderdyr efter 20 og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelserne afspejledes i en let stigning i antallet af dødfødte unger og nedsat neonatal overlevelse ved disse dosisniveauer. Disse virkninger på fødslen er i overensstemmelse med den artsspecifikke østrogensænkende egenskab, der forekommer efter høje doser fluconazol. Sådanne hormonforandringer er ikke observeret hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

*Kapselindhold:*

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat (E470b)

Silica, kolloid vandfri

*Kapselskal:*

50 mg

Gelatine

Titandioxid (E171)

Indigocarmin (E132)

Gul jernoxid (E172)

150 mg

Gelatine

Titandioxid (E171)

Patent Blue V (E131)

200 mg

Gelatine

Titandioxid (E171)

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

 2 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Fluconazol ”Accord” er pakket i PVC-aluminium-blister.

50 mg og 200 mg

Pakningsstørrelser: 7, 14, 20, 28, 50 og 100 hårde kapsler

150 mg

Pakningsstørrelser: 1, 2, 4, 6 og 10 hårde kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 50 mg: 48497

150 mg: 48499

200 mg: 48500

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. april 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. marts 2025