

 18. april 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Fluconazol "Vitabalans", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32129

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fluconazol "Vitabalans"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder fluconazol 150 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Hvide, kapselformede, konvekse tabletter med delekærv.

Dimensioner: Bredde 7,5 mm, længde 18 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fluconazol "Vitabalans" er indiceret til følgende svampeinfektioner (se pkt. 5.1).

Fluconazol "Vitabalans" er indiceret hos voksne til behandling af:

* Kryptokokmeningitis (se pkt. 4.4).
* Coccidioidomykose (se pkt. 4.4).
* Invasiv candidiasis.
* Mukøs candidiasis, herunder orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduri og kronisk mukokutan candidiasis.
* Kronisk oral atrofisk candidiasis (ømhed i mund efter protese), hvis mundhygiejnen eller lokalbehandling er utilstrækkelig.
* Vaginal candidiasis, akut eller recidiverende, når lokal behandling ikke er hensigtsmæssig.
* Candidabalanitis, når lokal behandling ikke er hensigtsmæssig.
* Dermatomykoser, herunder *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* og dermale candidainfektioner, når systemisk behandling er indiceret.
* Tinea unguinium (onykomykose), når andre midler ikke anses for hensigtsmæssige.

Fluconazol "Vitabalans" er indiceret hos voksne til profylakse af:

* Tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj ricidivrisiko.
* Tilbagefald af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos HIV-smittede med høj recidivrisiko.
* Reduktion af recidivforekomsten af vaginal candidiasis (4 eller flere episoder om året).
* Forebyggelse af candidainfektion ved langvarig neutropeni (således ved malign hæmatologisk sygdom, der behandles med kemoterapi, og ved transplantation af hæmatopoietiske stamceller (se pkt. 5.1)).

Fluconazol "Vitabalans" er indiceret til nyfødte, spædbørn, småbørn, børn og unge fra 0 til 17 år:

Fluconazol "Vitabalans" anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis, og profylakse af candidainfektioner hos immunkompromitterede patienter. Fluconazol "Vitabalans" kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til at forebygge tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj recidivrisiko (se pkt. 4.4).

Behandlingen kan iværksættes før resultaterne af dyrkning og andre laboratorieundersøgelser kendes. Når resultaterne bliver tilgængelige, bør den antiinfektiøse behandling justeres tilsvarende.

Officielle retningslinjer for forsvarlig brug af antibiotika bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis bør baseres på svampeinfektionens art og sværhedsgrad. Behandling af infektioner, der kræver flergangsdosering, bør fortsættes, indtil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser, at den aktive svampeinfektion er aftaget. Utilstrækkelig behandlingsvarighed kan føre til recidiv af aktiv infektion.

*Voksne*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikationer**  | **Dosering**  | **Behandlingsvarighed**  |
| **Kryptokokkose**  | Behandling af kryptokokmeningitis. | Støddosis: 400 mg på dag 1Efterfølgende dosis: 200 -400 mg én gang dagligt | Som regeli mindst 6 til 8 uger.Ved livstruende infektioner kan dagsdosis øges til 800 mg  |
| Vedligeholdelsesbehandling til at forhindre recidiv af kryptokokmeningitis hos patienter med høj recidivrisiko. | 200 mg én gang dagligt | På ubestemt tid ved en dagsdosis på 200 mg |
| Kokcidioidomykose  |  | 200-400 mg én gang dagligt | 11 måneder op til 24 måneder eller længere, afhængigt af patienten. 800 mg dagligt kan overvejes for nogle infektioner, specielt meningeal sygdom |
| Invasiv candidiasis  |  | Støddosis: 800 mg på dag 1Efterfølgende dosis: 400 mg én gang dagligt | Sædvanligvis er den anbefalede behandlingsvarighed for candidæmi 2 uger efter første negative resultat af en bloddyrkning og når tegn og symptomer på candidæmi er forsvundet |
| **Behandling af mukøs candidiasis**  | Orofaryngeal candidiasis | Støddosis: 200-400 mg på dag 1Efterfølgende dosis: 100-200 mg én gang dagligt | 7 til 21 dage (indtil remission af orofaryngeal candidiasis). Længere perioder kan anvendes ved svært nedsat immunforsvar  |
| Øsofageal candidiasis | Støddosis: 200-400 mg på dag 1Efterfølgende dosis: 100-200 mg én gang dagligt | 14 til 30 dage (indtil remission af orofaryngeal candidiasis). Længere perioder kan anvendes ved svært nedsat immunforsvar  |
| Candiduri | 200-400 mg én gang dagligt | 7 til 21 dage. Længere perioder kan anvendes ved svært nedsat immunforsvar |
| Kronisk atrofisk candidiasis | 50 mg én gang dagligt | 14 dage  |
| Kronisk mukokutan candidiasis | 50-100 mg én gang dagligt | Op til 28 dage. Længere perioder afhængigt af infektionens sværhedsgrad og af den underliggende immunkompromittering og infektion |
| **Forebyggelse af recidiv af mukøs candidiasis hos HIV-smittede patienter med høj recidivrisiko.**  | Orofaryngeal candidiasis | 100-200 mg én gang dagligt, eller 200 mg 3 gange om ugen | På ubestemt tid for patienter med kronisk immunsuppression  |
| Øsofageal candidiasis | 100-200 mg én gang dagligt, eller 200 mg 3 gange om ugen  | På ubestemt tid for patienter med kronisk immunsuppression |
| **Genital candidiasis**  | - Akut vaginal candidiasis- Candidabalanitis | 150 mg | Enkeltdosis |
| Behandling og profylakse af tilbagevendende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder om året) | 150 mg hver tredje dag til i alt 3 doser (dag 1, 4 og 7), efterfulgt af 150 mg én gang om ugen som vedligeholdelsesdosis | Vedligeholdelsesdosis: 6 måneder.  |
| **Dermatomykose**  | *- tinea pedis,* *- tinea corporis,* *- tinea cruris,* *-* *Candida*-infektioner | 150 mg én gang om ugen, eller 50 mg én gang dagligt | 2 til 4 uger; *tinea pedis* kan kræve behandling i op til 6 uger |
| *tinea versicolor*  | 300 mg til 400 mg én gang om ugen | 1 til 3 uger |
| 50 mg én gang dagligt  | 2 til 4 uger |
| *tinea unguium* (onykomykose) | 150 mg en gang om ugen. | Behandlingen bør fortsættes, indtil den inficerede negl er erstattet (uinficeret negl groet ud). Genvækst af finger- og tånegle kræver normalt henholdsvis 3 til 6 måneder og 6 til 12 måneder. Væksthastigheden kan dog variere fra person til person, ligesom det er aldersafhængigt. Efter vellykket behandling af langvarige kroniske infektioner, kan negle lejligheds forblive deforme |
| **Profylakse af candidainfektion hos patienter med længerevarende neutropeni**  |  | 200-400 mg én gang dagligt | Behandlingen bør begynde flere dage før det forventede udbrud af neutropeni og fortsætte i 7 dage efter resolution af neutropenien, når neutrofiltallet er steget til over 1 000 celler pr. mm3. |

*Særlige populationer*

*Ældre*

Doseringen bør justeres i henhold til nyrefunktionen (se "*Nedsat nyrefunktion*").

*Nedsat nyrefunktion*

Fluconazol "Vitabalans" udskilles overvejende i urinen som uændret aktivt stof. Ingen justeringer i enkeltdosisbehandling er nødvendige.

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (herunder den pædiatriske population), som skal i flerdosisbehandling med fluconazol, gives en initialdosis på 50-400 mg baseret på den anbefalede dagsdosis for indikationen. Efter denne indledende støddosis bør dagsdosis (i henhold til indikation) baseres på følgende tabel:

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance (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 ikke-dialysedage bør patienterne gives en reduceret dosis i henhold til deres kreatininclearance.

*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 maksimumsdosis på 400 mg dagligt bør ikke overskrides hos den pædiatriske population.

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne baseres behandlingens varighed på den kliniske og mykologiske respons. Fluconazol "Vitabalans" administreres som en enkelt dagsdosis.

For pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, se dosering i "*Nedsat nyrefunktion*".

Farmakokinetikken af fluconazol er ikke undersøgt hos den pædiatriske population med nyreinsufficiens (se nedenstående for ”Nyfødte (født til termin)” som ofte udviser primær umoden nyrefunktion).

*Spædbørn, småbørn og børn (i alderen 28 dage til 11 år):*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Dosering** | **Anbefalinger** |
| Mukøs candidiasis  | Initialdosis: 6 mg/kg Efterfølgende dosis: 3 mg/kg én gang dagligt | Initialdosis kan gives den første dag for hurtigere at opnå steady state-niveauer |
| - Invasiv candidiasis - Kryptokokmeningitis | Dosis: 6 til 12 mg/kg én gang dagligt | Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad |
| - Vedligeholdelsesbehandling for at forhindre recidiv af kryptokokmeningitis hos børn med høj recidivrisiko | Dosis: 6 mg/kg én gang dagligt | Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad |
| - Profylakse af *Candida* hos immunkompromitterede patienter | Dosis: 3 til 12 mg/kg én gang dagligt  | Afhængigt af omfang og varighed af den inducerede neutropeni (se dosering for voksne) |

*Unge (fra 12 til 17 år):*

Afhængigt af vægten og den pubertære udvikling bør den ordinerende læge vurdere, hvilken dosering der er mest hensigtsmæssig (voksen- eller børnedosering). Kliniske data indikerer, at børn har højere clearance af fluconazol end voksne. En dosis på 100, 200 og 400 mg hos voksne svarer til en dosis på 3, 6 og 12 mg/kg hos børn for at opnå samme systemisk eksponering.

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Dosering** | **Anbefalinger** |
| Nyfødte (født til termin) (0 til 14 dage):  | Samme dosis i mg/kg som for spædbørn, småbørn og børn hver 72. time | En maksimal dosis på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides |
| Nyfødte (født til termin) (fra 15 til 27 dage) | Samme dosis i mg/kg som for spædbørn, småbørn og børn hver 48. time | En maksimal dosis på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides |

Administration

Til oral anvendelse

Fluconazol kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusion, idet administrationsvejen afhænger af den kliniske tilstand. Ved overgang fra intravenøs til oral administration eller omvendt behøver dagsdosis ikke ændres.

De tilgængelige tabletstyrker er ikke egnede til behandling af børn, der ikke kan synke tabletter, eller til administration af doser under 75 mg. I sådanne tilfælde anvendes den mest hensigtsmæssige lægemiddelform. Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform og styrke afhængigt af alder, vægt og dosis. Ikke alle anbefalede doser er mulige med Fluconazol "Vitabalans". Det bør undersøges, om det er muligt at anvende andre produkter med forskellige mængder af fluconazol.

Tabletterne kan indtages uafhængigt af måltiderne.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig behandling med terfenadin er kontraindiceret hos patienter, der får Fluconazol "Vitabalans" 400 mg eller højere som flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsstudie med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet og metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin og erythromycin, er kontraindiceret hos patienter i behandling med fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Tinea capitis*

Fluconazol er undersøgt til behandling af tinea capitis hos børn. Det blev påvist ikke at være bedre end griseofulvin, og den samlede succesrate var under 20 %. Fluconazol "Vitabalans" bør derfor ikke anvendes mod tinea capitis.

Kryptokokkose

Der er begrænset evidens for effekten af fluconazol til behandling af kryptokokkose på andre steder (f.eks. pulmonal og kutan kryptokokkose), hvorfor der ikke kan gives anbefalinger om dosering.

Dybe endemiske mykoser

Der er begrænset evidens for effekten af fluconazol til behandling af andre former for endemiske mykoser som parakokcidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose, hvorfor der ikke kan gives specifikke anbefalinger om dosering.

Det renale system

Forsigtighed bør udvises ved administration af Fluconazol "Vitabalans" til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Binyreinsufficiens

Ketoconazol er kendt for at forårsage binyreinsufficiens, og dette kan også gælde fluconazol, skønt det sjældent ses. Binyreinsufficiens i forbindelse med samtidig behandling med prednison, se pkt. 4.5 "Virkningen af fluconazol på andre lægemidler".

Lever og galdeveje

Forsigtighed bør udvises ved administration af Fluconazol "Vitabalans" til patienter med leverinsufficiens.

Fluconazol "Vitabalans" har i sjældne tilfælde været forbundet med alvorlig levertoksicitet, herunder dødsfald, primært hos patienter med alvorlige underliggende sygdomme. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem fluconazolrelateret hepatotoxicitet og den samlede døgndosis af fluconazol, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde har hepatotoxiciteten været reversibel ved seponering af behandlingen.

Hvis der forekommer unormale leverfunktionsværdier under fluconazolbehandling, skal patienten monitoreres nøje med henblik på udvikling af mere alvorlig leverskade.

Patienten bør informeres om symptomer, der tyder på alvorlig leverpåvirkning (udtalt asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot). Behandlingen med fluconazol bør straks seponeres, og patienten bør opsøge læge.

Det kardiovaskulære system

Nogle azoler, herunder fluconazol, er blevet forbundet med forlængelse af QT-intervallet på elektrokardiogram. Fluconazol forårsager QT-forlængelse ved at hæmme den ensrettet kaliumkanal strøm (Ikr). QT-forlængelse forårsaget af andre lægemidler (såsom amiodaron) kan forstærkes via hæmning af cytokrom P450 (CYP) 3A4. Meget sjældne tilfælde af QT-forlængelse og *torsades de pointes* er konstateret hos patienter i behandling med fluconazol under post-markedsføring overvågning. Disse rapporter omfattede alvorligt syge patienter med flere forstyrrende risikofaktorer, såsom strukturel hjertesygdom, elektrolytabnormiteter og samtidig behandling, der kan have været medvirkende. Patienter med hypokaliæmi og fremskredent hjertesvigt er i øget risiko for udvikling af livstruende ventrikulære arytmier og *torsades de pointes*.

Forsigtighed bør udvises ved administration af Fluconazol "Vitabalans" til patienter med potentielt proarytmiske lidelser.

Samtidig administration af andre lægemidler, der forlænger QT-intervallet og metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin har vist sig at forlænge QTc-intervallet ved den anbefalede terapeutiske dosis og er et substrat for CYP3A4. Derfor frarådes samtidig brug af fluconazol og halofantrin (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

Patienterne har i sjældne tilfælde udviklet eksfolierende kutane reaktioner, såsom Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, ved behandling med fluconazol. Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er beskrevet. AIDS-patienter har større tendens til at udvikle svære kutane reaktioner på mange lægemidler. Hvis der hos en patient, der behandles for en overfladisk svampeinfektion, forekommer udslæt, der tilskrives fluconazol, skal lægemidlet seponeres. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, skal de overvåges tæt, og fluconazol seponeres, hvis der opstår bulløse læsioner eller erythema multiforme.

Hypersensitivitet

I sjældne tilfælde er anafylaksi beskrevet (se pkt.4.3).

Cytokrom P450

Fluconazol er en potent CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er desuden en stærk hæmmer af CYP2C19. Fluconazolbehandlede patienter bør monitoreres, hvis de samtidig er i behandling med lægemidler, der har snævert terapeutisk vindue og metaboliseres gennem CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Patienter som behandles med terfenadin samtidigt med fluconazol, i doser på under 400 mg dagligt, bør overvåges nøje (se pkt. 4.3 og 4.5).

Candidiasis

Undersøgelser har vist stigende prævalens af infektioner 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 kræve alternativ fungicid behandling ved behandlingssvigt med fluconazol. Derfor rådes ordinerende til at tage højde for prævalensen af resistens over for fluconazol hos forskellige *Candida*-arter.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige "natriumfri".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*Samtidig anvendelse af følgende andre lægemidler er kontraindiceret:*

Cisaprid: Der er indberettet kardiale hændelser, herunder *torsades de pointes*, ved samtidig administration af fluconazol og cisaprid. Et kontrolleret studie viste, at fluconazol 200 mg én gang dagligt og cisaprid 20 mg fire gange dagligt medførte betydelig stigning i plasmaniveauet af cisaprid og forlængelse af QTc-intervallet. Samtidig anvendelse af fluconazol og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Terfenadin: På baggrund af forekomsten af alvorlige kardiale arytmier sekundært til forlængelse af QTc-intervallet hos patienter, i behandling med azolpræparater samtidigt med terfenadin, er der udført interaktionsstudier. Et studie med 200 mg fluconazol dagligt viste ikke forlængelse af QTc-intervallet. Et andet studie med en dosis på 400 mg og 800 mg fluconazol dagligt viste, at fluconazol 400 mg dagligt eller derover øger plasmakoncentrationen af terfenadin væsentligt ved samtidig administration. Anvendelse af fluconazol i doser på 400 mg dagligt eller derover kombineret med terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Anvendelse af fluconazol i doser på under 400 mg dagligt kombineret med terfenadin bør overvåges nøje.

Astemizol: Samtidig administration af fluconazol og astemizol kan nedsætte clearance af astemizol. Den resulterende øgede plasmakoncentration af astemizol kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde torsades de pointes. Samtidig administration af fluconazol og astemizol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pimozid: Samtidig administration af fluconazol og pimozid kan tænkes at hæmme metaboliseringen af pimozid, skønt dette ikke er undersøgt in vitro eller in vivo. Øgede plasmakoncentrationer af pimozid kan medføre QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig administration af fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Kinidin: Samtidig administration af fluconazol og kinidin kan tænkes at hæmme metaboliseringen af kinidin, skønt dette ikke er undersøgt in vitro eller in vivo. Brug af kinidin har været associeret med QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig administration af fluconazol og kinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Erythromycin: Samtidig brug af fluconazol og erythromycin har potentiale til at øge risikoen for kardiotoksicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og efterfølgende pludselig hjertedød. Samtidig administration af fluconazol og erythromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

*Samtidig anvendelse af følgende andre lægemidler frarådes:*

Halofantrin: Fluconazol kan øge plasmakoncentrationen af halofantrin på grund af hæmning af CYP3A4. Samtidig anvendelse af fluconazol og halofantrin kan øge risikoen for kardiotoksicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og efterfølgende pludselig hjertedød. Denne kombination bør undgås (se pkt. 4.4).

*Forsigtighed bør udvises ved kombineret anvendelse:*

Amiodaron:

Samtidig administration af fluconazol og amiodaron kan øge QT-forlængelsen. Forsigtighed bør udvises ved samtidig brug af fluconazol og amiodaron, især med høje doser af fluconazol (800 mg).

*Samtidig brug af følgende lægemidler indebærer forholdsregler og dosisjusteringer:*

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

Rifampicin: Samtidig administration af fluconazol og rifampicin medførte 25 % lavere AUC og 20 % kortere halveringstid for fluconazol. Ved samtidig behandling med rifampicin bør dosisforøgelse for fluconazol overvejes.

Interaktionsundersøgelser har vist, at når oral fluconazol administreres sammen med mad, cimetidin, antacida eller efter strålebehandling af hele kroppen efter knoglemarvstransplantation, er der ingen klinisk signifikant forringelse af optagelsen af fluconazol.

Hydrochlorthiazid:

I et farmakokinetisk interaktionsstudie hos raske frivillige, der modtog fluconazol, forøgede plasmakoncentrationen af fluconazol med 40 % ved samtidig administration af flerdosis-hydrochlorthiazid. En effekt i denne størrelsesorden nødvendiggør ikke en ændring i doseringen af fluconazol hos patienter, der er i samtidig behandling med diuretika.

Virkningen af fluconazol på andre lægemidler

Fluconazol er en moderat hæmmer af cytokrom P450 (CYP) isoenzymer 2C9 og 3A4. Fluconazol er desuden en stærk hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over nedenstående observerede/dokumenterede interaktioner er der risiko for øget plasmakoncentration af andre forbindelser der metaboliseres af CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ved samtidig anvendelse af fluconazol. Forsigtighed bør derfor udvises ved anvendelse af disse kombinationer, og patienterne bør overvåges nøje. Den enzymhæmmende virkning af fluconazol fortsætter 4-5 dage efter seponering af fluconazolbehandlingen som følge af fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Abrocitinib: Fluconazol (CYP2C19-, 2C9- og 3A4-hæmmer) øgede eksponeringen for det aktive stof abrocitinib med 155 %. Ved koadministration sammen med fluconazol justeres dosis af abrocitinib som foreskrevet i præparatinformationen for abrocitinib.

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøst alfentanil (20 μg/kg) hos raske frivillige steg AUC10 for alfentanil til det dobbelte, sandsynligvis via hæmning af CYP3A4. Dosisjustering af alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol øger virkningen af amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan måles ved påbegyndelse af kombinationsbehandlingen og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør om nødvendigt justeres.

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

Antikoagulantia: Som med andre azole antimykotika er der efter markedsføring beskrevet blødningshændelser (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med øget protrombintid hos patienter, der får fluconazol samtidigt med warfarin. Ved samtidig behandling med fluconazol og warfarin blev protrombintiden forlænget op til det dobbelte, sandsynligvis via hæmning af metaboliseringen af warfarin gennem CYP2C9. Hos patienter, der modtager antikoagulantia af coumarin-type eller indandion samtidig med fluconazol, bør protrombintiden monitoreres omhyggeligt. Dosisjustering af det antikoagulerende middel kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (kortvirkende), dvs. midazolam, triazolam: Efter oral administration af midazolam medførte fluconazol betydelig stigning i midazolam koncentrationen psykomotoriske effekter. Samtidig indtagelse af 200 mg fluconazol og midazolam 7,5 mg oralt øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 3,7 gange og 2,2 gange. Fluconazol 200 mg dagligt administreret sammen med triazolam 0,25 mg oralt øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 4,4 gange og 2,3 gange.

Potentierede langvarige virkninger af triazolam har været observeret ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin og fluconazol er nødvendig, bør det overvejes at nedsætte dosis af benzodiazepin, og patienterne bør overvåges nøje.

Carbamazepin: Fluconazol hæmmer metaboliseringen af carbamazepin, og der er iagttaget en stigning i serumcarbamazepin på 30 %. Der er risiko for carbamazepintoksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan være nødvendig afhængig af koncentrationsmålinger/virkning.

Calciumkanalblokkere: Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres af CYP3A4. Fluconazol har potentiale til at øge den systemiske eksponering for calciumantagonister. Hyppig overvågning af bivirkninger tilrådes.

Celecoxib: Ved samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200mg) steg Cmax og AUC for celecoxib med henholdsvis 68 % og 134 %. Det kan være nødvendigt at halvere dosis af celecoxib i kombination med fluconazol.

Cyclophosphamid: Kombinationsterapi med cyclophosphamid og fluconazol medfører stigning i serumbilirubin og serumkreatinin. Kombinationen kan anvendes under øget opmærksomhed på risikoen for forhøjet serumbilirubin og serumkreatinin.

Fentanyl: Ét fatalt tilfælde af fentanylforgiftning på grund af mulig interaktion mellem fentanyl og fluconazol er rapporteret. Desuden er det påvist hos raske frivillige, at fluconazol forsinkede eliminationen af fentanyl væsentligt. Forhøjet fentanylkoncentration kan medføre respirationsdepression. Patienterne bør overvåges nøje for den potentielle risiko for respirationsdepression. Dosisjustering af fentanyl kan være nødvendig.

HMG CoA reduktasehæmmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øges, når fluconazol administreres samtidigt med HMG-CoA-reduktasehæmmere, der metaboliseres gennem CYP3A4, så som atorvastatin og simvastatin, eller gennem CYP2C9, så som fluvastatin. Er samtidig behandling nødvendig, bør patienten monitoreres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatinkinase bør overvåges. HMG-CoA-reduktasehæmmere bør seponeres, hvis en markant stigning i kreatinkinase observeres, eller ved konstatering af eller mistanke om myopati/rabdomyolyse. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af HMG-CoA reduktasehæmmere som foreskrevet i præparatinformationen for statiner.

Ibrutinib: Moderate hæmmere af CYP3A4 som fluconazol øger plasmakoncentrationen af ibrutinib og kan øge risikoen for toksicitet. Hvis kombinationen ikke kan undgås, skal dosis af ibrutinib nedsættes til 280 mg én gang dagligt (to kapsler), så længe hæmmeren anvendes, og tæt klinisk overvågning foretages.

Ivacaftor (alene eller i kombination med lægemidler i samme terapeutiske klasse): Samtidig indgivelse med ivacaftor, der er en cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR), øgede ivacaftor-eksponeringen med en faktor 3, og eksponeringen for hydroxymethyl-ivacaftor (M1) med en faktor 1,9. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis af ivacaftor (alene eller i kombination) som foreskrevet i præparatinformationen for ivacaftor (alene eller i kombination).

Olaparib: Moderate hæmmere af CYP3A4 som fluconazol øger plasmakoncentrationen af olaparib; samtidig brug frarådes. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, bør dosis af olaparib begrænses til 200 mg to gange dagligt.

Immunsupprimerende midler (dvs. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazol øger koncentration og AUC af ciclosporin væsentligt. Under samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg/dag) steg AUC for ciclosporin med en faktor 1,8. Denne kombination kan anvendes ved at reducere dosis af ciclosporin afhængigt af ciclosporinkoncentrationen.

Everolimus: Fluconazol kan tænkes at øge serumkoncentrationen af everolimus gennem hæmning af CYP3A4, skønt dette ikke er undersøgt in vivo eller in vitro.

Sirolimus: Fluconazol øger plasmakoncentrationer af sirolimus, sandsynligvis via hæmning af metaboliseringen af sirolimus via CYP3A4 og P-glycoprotein. Denne kombination kan anvendes med en dosisjustering af sirolimus afhængigt af effekt/koncentrationsmålinger.

Tacrolimus: Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange som følge af hæmning af metaboliseringen af tacrolimus gennem CYP3A4 i tarmene. Der er ikke observeret signifikante farmakokinetiske ændringer ved intravenøs administration af tacrolimus. Øgede tacrolimusniveauer er associeret med nefrotoksicitet. Dosis af oralt administreret tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimuskoncentrationen.

Losartan: Fluconazol hæmmer metaboliseringen af losartan til dets aktive metabolit (E-31 74), som er ansvarlig for størstedelen af den angiotensin II-receptor-antagonisme, der indtræder ved behandling med losartan. Patienternes blodtryk bør monitoreres kontinuerligt.

Lurasidon: Moderate hæmmere af CYP3A4 som fluconazol kan øge plasmakoncentrationen af lurasidon. Hvis kombineret behandling ikke kan undgås, reduceres dosis af lurasidon som foreskrevet i præparatinformationen for lurasidon.

Metadon: Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af metadon. Dosisjustering af metadon kan være nødvendig.

Ikke-steroide anti-inflammatoriske lægemidler: Cmax og AUC for flurbiprofen blev øget henholdsvis 23 % og 81 % ved administration sammen med fluconazol i forhold til flurbiprofen alene. Tilsvarende blev Cmax og AUC for den farmakologisk aktive isomer [S-(+)-ibuprofen] øget med henholdsvis 15 % og 82 %, når fluconazol blev administreret sammen med racemisk ibuprofen (400 mg) i forhold til administration af racemisk ibuprofen alene.

Skønt det ikke er specifikt undersøgt, har fluconazol potentiale for at øge den systemiske eksponering for andre NSAID, der metaboliseres af CYP2C9 (f.eks. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hyppig overvågning af bivirkninger og toksicitet relateret til NSAID tilrådes. Det kan være nødvendigt at justere dosis af NSAID.

Phenytoin: Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisering af phenytoin. Gentagen samtidig administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i AUC24 med 75 % og Cmin med 128 % af phenytoin. Ved samtidig administration bør serumkoncentrationen af phenytoin overvåges for at undgå phenytoin-toksicitet.

Prednison: I ét case-studie udviklede en levertransplanteret patient ved behandling med prednison akut binyrebarkinsufficiens, da en 3-måneders behandlingsperiode med fluconazol blev afbrudt. Seponeringen af fluconazol forårsagede formodentlig en forøgelse af CYP3A4-aktiviteten, som førte til øget metabolisering af prednison. Patienter i langvarig behandling med fluconazol og prednison bør monitoreres nøje for binyrebarkinsufficiens, når fluconazol seponeres.

Rifabutin: Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket medfører en øgning i AUC for rifabutin med 80 %. Der har været rapporteret uveitis hos patienter, som modtog samtidig behandling med fluconazol og rifabutin. Ved kombinationsbehandling skal symptomer på rifabutintoksicitet tages i betragtning.

Saquinavir: Fluconazol øger AUC og Cmax for saquinavir med henholdsvis ca. 50 % og 55 % som følge af hæmning af den hepatiske metabolisering af saquinavir via CYP3A4 og hæmning af P-glycoprotein. Interaktion med saquinavir/ritonavir er ikke undersøgt og kan være mere udtalt. Dosisjustering af saquinavir kan være nødvendig.

Sulfonylurinstoffer: Fluconazol er blevet påvist at forlænge serumhalveringstiden af samtidig administrerede orale sulfonylurinstoffer (f.eks. chlorpropamid, glibenclamid, glipizid og tolbutamid) hos raske frivillige. Ved samtidig administration tilrådes hyppig monitorering af blodsukker og passende dosisreduktion af sulfonylurinstof.

Teophyllin: I et placebokontrolleret interaktionsstudie medførte administration af 200 mg fluconazol i 14 dage et fald på 18 % i den gennemsnitlige plasmaclearance af theophyllin. Patienter, der behandles med høje doser af teophyllin eller på anden måde har forhøjet risiko for teophyllintoksicitet, bør overvåges for tegn på sådan toksicitet, mens de er i behandling med fluconazol. Behandlingen bør ændres, hvis der opstår tegn på toksicitet.

Tofacitinib: Eksponeringen for tofacitinib øges, når tofacitinib administreres sammen med lægemidler, der resulterer i både moderat hæmning af CYP3A4 og stærk hæmning af CYP2C19 (f.eks. fluconazol). Det tilrådes derfor at nedsætte dosis af tofacitinib til 5 mg én gang dagligt ved kombination med sådanne 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: Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol sandsynligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, muligvis som følge af en hæmmende virkning på CYP3A4.

A-vitamin: I et case-studie hos en patient, som modtog kombinationsbehandling med all-trans-retinoinsyre (en syreform af vitamin A) og fluconazol, blev CNS-bivirkninger udviklet i form af pseudotumor cerebri, som svandt efter seponering af behandlingen med fluconazol. Denne kombination kan anvendes, men forekomsten af CNS-bivirkninger bør tages i betragtning.

Voriconazol: (CYP2C9-, CYP2C19- og CYP3A4-hæmmer): Samtidig oral administration af voriconazol (400 mg hver 12. time på 1. dag, derefter 200 mg hver 12. time i 2,5 dage) og oralt fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg hver 24. time i 4 dage) til 8 raske mandlige forsøgspersoner, resulterede i en stigning i Cmax og AUC for voriconazol på gennemsnitligt henholdsvis 57 % (90 % SI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % SI: 40 %, 128 %). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Det tilrådes at monitorere for voriconazol-relaterede bivirkninger, hvis voriconazol anvendes umiddelbart efter fluconazol.

Zidovudin: Fluconazol øger Cmax og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 % pga. fald i zidovudins orale clearance på ca. 45 %. Halveringstiden for zidovudin blev ligeledes forlænget med ca. 128 % efter kombineret behandling med fluconazol. Patienter, der modtager denne kombination, skal overvåges for udvikling af zidovudin-bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan overvejes.

Azithromycin: I et åben, randomiseret, trevejs crossover-studie med 18 raske forsøgspersoner blev det vurderet, om en enkelt oral dosis på 1 200 mg azithromycin havde effekt på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 800 mg fluconazol såvel som fluconazols effekt på farmakokinetikken. af azithromycin. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

Orale antikonceptionsmidler: Der er udført 2 farmakokinetiske forsøg med et oral kontraceptivum af kombinationstypen og gentagen dosering med fluconazol. I studiet med 50 mg fluconazol var der ingen relevante virkninger på hormonniveauet, men ved 200 mg dagligt blev AUC for ethinylestradiol og levonorgestrel øget henholdsvis 40 % og 24 %. Gentagne doser af fluconazol på dette niveau vil derfor sandsynligvis ikke have nogen effekt på virkningen af det kombinerede orale antikonceptionsmiddel.

**4.6 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 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 same periode.

Data fra flere tusinde gravide kvinder behandlet med en kumulativ dosis på ≤ 150 mg fluconazol, administreret i første trimester, viser ingen stigning i den totale risiko for misdannelser hos fosteret. I et stort observationskohortestudie blev eksponering af oral fluconazol i første trimester forbundet med en lille øget risiko for muskuloskeletale misdannelser svarende til ca. 1 yderligere tilfælde pr. 1 000 kvinder behandlet med kumulative doser ≤ 450 mg i forhold til kvinder behandlet med topiske azoler, og til ca. 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 oral 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.

Fluconazol ved standarddoser og korttidsbehandling bør så vidt muligt ikke anvendes til gravide, medmindre det er klart nødvendigt.

Fluconazol i høj dosis og/eller langtidsregime bør så vidt muligt ikke anvendes til gravide, undtagen til potentielt livstruende infektioner.

**Variation** **EE/H/0324/001/IA/003** (deletion)

Amning

Fluconazol udskilles i modermælk i en koncentration svarende til plasmakoncentrationen (se pkt. 5.2). Efter en enkelt dosis på 150 mg fluconazol kan amning fortsættes. Amning frarådes efter gentagen brug eller høj dosis af fluconazol. De udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør tages i betragtning sammen med moderens kliniske behov for Fluconazol "Vitabalans" og potentielle bivirkninger på det ammede barn fra Fluconazol "Vitabalans" eller fra moderens underliggende tilstand.

Fertilitet

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

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Der er ikke foretaget undersøgelser af fluconazols indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patienterne bør advares om risikoen for svimmelhed og krampeanfald (se pkt. 4.8), når de er i behandling med Fluconazol "Vitabalans", og bør anbefales at undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer forekommer.

**4.8 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 (≥1/100 til <1/10) indberettede bivirkninger er hovedpine, mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk blodfosfatase, og udslæt.

Følgende bivirkninger er observeret og rapporteret under behandling med Fluconazol med følgende hyppighed: 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), ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra foreliggende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse**  | **Almindelig**  | **Ikke almindelig**  | **Sjælden**  | **Ikke kendt**  |
| **Blod og lymfesystem** |  | Anæmi | Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaksi. |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit | Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Somnolens, søvnløshed  |  |  |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Krampeanfald, paræstesi, svimmelhed, smagsforvrængning | Tremor |  |
| **Øre og labyrint** |  | Vertigo |  |  |
| **Hjerte** |  |  | *Torsade de pointes* (se pkt. 4.4), QT-forlængelse (se pkt. 4.4) |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Gastrointestinale smerter, opkastning, diarré, kvalme  | Forstoppelse dyspepsi, flatulens, mundtørhed  |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Forhøjet alanin-aminotransferase (se pkt. 4.4), forhøjet aspartat-aminotransferase (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk blodfosfatase (se pkt. 4.4) | Kolestase (se pkt. 4.4), ikterus (se pkt. 4.4), forhøjet bilirubin (se pkt. 4.4) | Leverinsufficiens (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) | Medikamentelt udslæt\* (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, øget svedtendens  | Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfolierende dermatitis, angioødem, ansigtsødem, alopeci | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Myalgi |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Træthed, malaise, asteni, feber |  |  |

\* herunder fikseret medikamentelt udslæt

Pædiatrisk population

Forekomsten af bivirkninger og abnorme laboratorieværdier registreret i pædiatriske kliniske studier - bortset fra indikationen genital candidiasis - er sammenlignelige i mønster og forekomst set 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering med fluconazol er blevet rapporteret. Hallucinationer og paranoid adfærd er beskrevet samtidigt.

Ved overdosering er symptomatisk behandling (med understøttende foranstaltninger og om nødvendigt ventrikelskylning) tilstrækkeligt.

Fluconazol udskilles hovedsagelig i urinen. Forceret diurese ville antagelig øge eliminationshastigheden. Tre timers hæmodialyse sænker plasmaniveauet med ca. 50 %.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, triazolderivater.

ATC-kode: J 02 AC 01.

Virkningsmekanisme

Fluconazol er et fungicid af triazoltypen. Dets primære virkningsmekanisme er hæmning af fungale cytokrom P-450-medieret demethylering af 14-alfa-lanosterol, et essentielt trin i den fungale biosyntese af ergosterol. Akkumuleringen af 14-alfa-methylsteroler korrelerer med det efterfølgende tab af ergosterol i den fungale cellemembran og kan være ansvarlig for fluconazols antifungale aktivitet. Fluconazol er påvist at være mere selektiv for fungale cytokrom P-450 enzymer end for forskellige mammalske cytokrom P-450 enzymsystemer.

Fluconazol 50 mg dagligt i op til 28 dage er påvist ikke at påvirke plasmakoncentrationen af testosteron hos mænd eller steroidkoncentrationen hos kvinder i den fødedygtige alder. Fluconazol 200-400 mg dagligt har ingen signifikant klinisk effekt på det endogene steroidniveau eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, frivillige mænd. Interaktionsstudier med antipyrin viser, at en enkelt eller flere doser af fluconazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisme.

Følsomhed *in vitro*:

Fluconazol *in vitro* udviser antimykotisk aktivitet mod de fleste klinisk almindeligt forekommende *Candida*-arter (herunder *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* viser nedsat følsomhed over for fluconazol, mens *C. kruisei* og *C. auris* er resistente over for fluconazol.

Fluconazols mindste hæmmende koncentration (MIC) og epidemiologiske cut-off-værdi (ECOFF) for *C. guilliermondii* er højere end for *C. albicans*.

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

Farmakokinetik og farmakodynamik forhold

I dyrestudier er der sammenhæng mellem MIC-værdier og virkningen mod eksperimentelle mykoser forårsaget af *Candida*-spp. I kliniske studier er der en næsten lineær 1:1-sammenhæng mellem AUC og dosis af fluconazol. Der er også et direkte, men ufuldstændig, forhold mellem AUC eller dosis og et vellykket klinisk respons på oral candidose og i mindre grad candidæmi over for behandlingen. Ligeledes er helbredelse mindre sandsynlig for infektioner forårsaget af stammer med højere MIC af fluconazol.

Resistensmekanismer

*Candida* spp har udviklet en række resistensmekanismer over for antimykotika. Svampestammer, der har udviklet en eller flere af disse resistensmekanismer, udviser høje mindste hæmmende koncentration (MIC) over for fluconazol, hvilket har negativ virkning på effekten *in vivo* og klinisk.

Hos de almindeligvis følsomme arter af *Candida* omfatter den oftest forekommende resistensmekanisme målenzymerne for azolerne, som er ansvarlige for biosyntesen af ergosterol. Resistens kan være forårsaget af mutation, øget enzymproduktion, lægemiddelefflux mekanismer eller udvikling af kompenserende pathways.

Der er beskrevet superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte af natur udviser nedsat følsomhed (*C.glabrata*) eller resistens over for fluconazol (f.eks. *C. krusei, C. auris*). Sådanne infektioner kan kræve anden fungicid behandling.

Resistensmekanismerne er ikke fuldt belyst for nogle af de intrinsic resistente (*C. krusei*) eller nye (*C. auris*) arter af *Candida*.

Breakpoints (ifølge EUCAST)

Baseret på analyser af farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK-/PD)-data, følsomhed *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastlagt breakpoints for fluconazol for *Candida*-arter (EUCAST Fluconazole rational document(2020)-version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, version 10.0, gældende fra 2020-02-04). Disse er opdelt i ikke-artsrelaterede breakpoints, som hovedsageligt er fastlagt på basis af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-distributioner for specifikke arter, og artsrelaterede breakpoints for arter, der hyppigst forbindes med humane infektioner. Disse breakpoints er angivet i nedenstående tabel:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Antimykotikum | Artsrelaterede breakpoints i mg/l (S≤/R>) | Ikke-artsrelaterede breakpointsAS≤/R> i mg/l |
|  | *Candida albicans*  | *Candida**dubliniensis* | *Candida glabrata*  | *Candida krusei*  | *Candida parapsilosis*  | *Candida tropicalis*  |  |
| Fluconazol | 2/4 | 2/4 | 0,001\*/16 | -- | 2/4 | 2/4 | 2/4 |

S = følsom, R = resistent

A = Ikke-artsrelaterede breakpoints er fastlagt hovedsageligt på basis af PK-/PD-data og er uafhængige af fordelingen af MIC-værdier for specifikke arter. De er kun til brug ved organismer, som ikke har specifikke breakpoints.

- = Følsomhedstests anbefales ikke, da arten er et dårligt mål for behandling med lægemidlet.

\* = Alle *C. glabrata* er i kategori I. MIC`s over for *C. glabrata* skal fortolkes som resistent, hvis de er over 16 mg/l. Hensigten med følsomhedskategorien (≤0,001 mg/l) er ganske enkelt at undgå forkert kategorisering af "I"-stammer som "S"-stammer. I – Følsom, øget eksponering: En mikroorganisme er kategoriseret som Følsom, øget eksponering, når der er stor sandsynlighed for terapeutisk succes, fordi eksponeringen for stoffet øges ved regulering af dosis eller gennem koncentrationen på infektionsstedet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Efter oral administration optages fluconazol godt, og plasmaniveauerne (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90 % af de niveauer, der opnås efter intravenøs administration. Den orale optagelse påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. De højeste plasmakoncentrationer i fastende tilstand forekommer mellem 0,5 og 1,5 time efter dosering. Plasmakoncentrationen er proportional med dosis. Halvfems procent af *steady state*-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen daglig éngangsdosering. Administration af en støddosis (på dag 1) af det dobbelte af sædvanlig dagsdosis giver plasmaniveauer på ca. 90 % af steady-state-niveau på dag 2.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer omtrent til den samlede kropsvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Fluconazol opnår god fordeling i alle undersøgte kropsvæsker. Niveauet af fluconazol i spyt og sputum svarer til niveauet i plasma. Hos patienter med fungal meningitis er fluconazolniveauet i CSF ca. 80 % af det tilsvarende plasmaniveau.

I stratum corneum, epidermis, dermis og ekkrin sved opnås højere koncentrationer af fluconazol end i serum. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 50 mg én gang dagligt var koncentrationen af fluconazol efter 12 dage73 µg/g, og 7 dage efter behandlingens ophør var koncentrationen endnu 5,8 µg/g. Ved en dosis på 150 mg én gang om ugen var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 µg/g på 7. dagen, og 7 dage efter anden dosis endnu 7,1 µg/g.

Koncentrationen af fluconazol i negle var efter 4 måneder med 150 mg én gang om ugen 4,05 µg/g hos raske og 1,8 µg/g i syge negle. Fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlings ophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i ringe grad. Kun 11% af en radioaktiv dosis udskilles i ændret form i urinen. Fluconazol er en moderat hæmmer af isozymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol er desuden en stærk hæmmer af isoenzymet CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles overvejende renalt, og ca. 80 % af den indtagne dosis udskilles i urinen som uomdannet lægemiddel. Fluconazolclearance er proportional med kreatininclearance. Der er ingen evidens for cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid er grundlag for enkeltdosisbehandling af vaginal candidiasis og dosering én gang dagligt og én gang ugentligt til andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svær nyreinsufficiens (GFR <20 ml/min) stiger halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosisreduktion er derfor nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter tre timers hæmodialyse er ca. 50 % af fluconazol elimineret fra blodet.

Farmakokinetik under amning

I et farmakokinetisk studie af ti ammende kvinder, der midlertidigt eller permanent var ophørt med at amme deres spædbørn, blev koncentrationen af fluconazol i plasma og brystmælk evalueret i 48 timer efter en enkelt dosis på 150 mg Diflucan. Fluconazol blev påvist i brystmælken i en gennemsnitlig koncentration på ca. 98 % af koncentrationen i moderens plasma. Den gennemsnitlige maksimale koncentration i brystmælk var 2,61 mg/l 5,2 timer efter dosering. Den estimerede daglige dosis til spædbørn af fluconazol fra brystmælk (ved en skønnet gennemsnitlig mælkeindtagelse på 150 ml/kg/dag), baseret på den gennemsnitlige maksimale mælkekoncentration, er 0,39 mg/kg/dag, hvilket er ca. 40 % af den anbefalede dosis til neonatale (<2 uger gamle) eller 13 % af den anbefalede dosis til spædbørn ved mukøs candidiasis.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet for 113 pædiatriske patienter fra 5 studier: 2 enkeltdosisstudier, 2 flerdosisstudier og ét studie af præmature nyfødte. Data fra ét studie kunne ikke fortolkes på grund af ændringer i formuleringen i løbet af studiet. Der forelå yderligere data fra et studie med særlig udleveringstilladelse.

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 plasmahalveringstid for fluconazol var mellem 15 og 18 timer, og fordelingsvolumenet var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter en enkelt dosis blev der fundet en højere plasmahalveringstid for fluconazol på ca. 24 timer. Dette er sammenligneligt med plasmahalveringstiden for fluconazol efter en enkelt administration på 3 mg/kg i.v. til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Fordelingsvolumenet i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske studier hos præmature nyfødte. Den gennemsnitlige alder ved første dosis var 24 timer (interval 9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (interval 0,75-1,10 kg), for 12 præmature nyfødte med gennemsnitligt gestationsalder på ca. 28 uger. Syv patienter gennemførte protokollen. Der blev maksimalt administreret fem intravenøse infusioner á 6 mg/kg fluconazol hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid (timer) var 74 (interval 44-185) på dag 1, og aftog med tiden til et gennemsnit på 53 (interval 30-131) på dag 7, og 47 (interval 27-68) på dag 13. Arealet under kurven (mikrogram·h/ml) var 271 (interval 173-385) på dag 1, der steg til et gennemsnit på 490 (interval 292-734) på dag 7 og et gennemsnit på 360 (interval 167- 566) på dag 13. Fordelingsvoluminet (ml/kg) var 1 183 (interval 1 070-1 470) på dag 1 og steg til et gennemsnit på 1 184 (interval 510-2 130) på dag 7, og 1 328 (interval 1 040-1 680) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

Der blev foretaget et farmakokinetisk studie hos 22 forsøgspersoner, der var 65 år eller ældre, og som fik en enkelt oral dosis på 50 mg fluconazol. Ti af disse patienter fik samtidig diuretika. Cmax var 1,54 µg/ml og indtrådte 1,3 timer efter indtagelse af dosis. Det gennemsnitlige AUC var 76,4 ± 20,3 µg·h/ml, og den gennemsnitlige terminale halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametre er højere end tilsvarende værdier rapporteret hos raske, unge mandlige frivillige. Samtidig administration af diuretika ændrede ikke AUC eller Cmax signifikant. Derudover var kreatininclearance (74 ml/min), den procentdel af lægemidlet, der blev genfundet uændret i urinen (0-24 timer, 22 %), og den beregnede renale clearance af fluconazol (0,124 ml/min/kg) for ældre, generelt lavere end for yngre forsøgspersoner. Ændringen i fluconazols fordeling hos ældre synes derfor at være relateret til nedsat nyrefunktion, som er karakteristisk hos denne patientgruppe.

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste ingen tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter, behandlet oralt i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca. 2-7 gange den anbefalede humane dosis). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag havde øget forekomst af hepatocellulære adenomer.

Mutagenicitet

Fluconazol, med eller uden metabolisk aktivering, var negativ i tests for mutagenicitet i 4 stammer af Salmonella typhimurium og i muselymfomsystemet L5178Y. Cytogenetiske *in vivo*-studier (murine knoglemarvsceller efter oral administration af fluconazol) og *in vitro*-studier (humane lymfocytter eksponeret for fluconazol, 1 000 μg/ml) viste ingen tegn på kromosomale mutationer.

Reproduktionstoksicitet

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

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg. Der blev observeret stigninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, nyrebækkendilatation) og forsinket ossifikation ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg steg fosterdødeligheden hos rotter, og der var fosterabnormiteter som bølge-formede ribben, ganespalte og abnorm kraniofacial ossifikation.

Fødslens indtræden var let forsinket ved 20 mg/kg oralt, og der blev observeret dystoci og forlænget fødsel hos nogle moderdyr ved 20 mg/kg 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 virkning som følge af høje doser fluconazol. En sådan hormonel ændring er ikke observeret hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk

Stivelse, pregelatineret

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Tabletbeholder: 3 år

Blisterpakning: 4 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige krav til opbevaringsforhold.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

1, 2, 4, 6, 12 og 30 tabletter i PVC-/aluminiumblister.

12, 30 og 100 tabletter i flasker (beholder af HDPE-plast (50 ml eller 150 ml) med låg af LDPE-plast).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vitabalans Oy

Varastokatu 8

FI-13500 Hämeenlinna

Finland

**8.** **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64712

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. april 2024