

 1. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fluconazole "Noridem", infusionsvæske, opløsning**

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

34291

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fluconazole "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 2 mg fluconazol.

Hver 50 ml pose indeholder 100 mg fluconazol.

Hver 100 ml pose indeholder 200 mg fluconazol.

Hver 100 ml flaske indeholder 200 mg fluconazol.

Hver 200 ml flaske indeholder 400 mg fluconazol.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Natrium 3,54 mg/ml

Hver 50 ml pose indeholder 177 mg (7,7 mmol) natrium.

Hver 100 ml pose/flaske indeholder 354 mg (15,4 mmol) natrium.

Hver 200 ml flaske indeholder 708 mg (30,8 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs, steril, vandig opløsning fri for synlige partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Fluconazole "Noridem" er indiceret til nedenstående svampeinfektioner (se pkt. 5.1).

Fluconazole "Noridem" er indiceret til voksne til behandling af:

* Kryptokokmeningitis (se pkt. 4.4).
* Kokcidioidomykose (se pkt. 4.4).
* Invasiv candidiasis.
* Mukøs candidiasis inklusive orofaryngeal, øsofageal candidiasis, candiduri og kronisk mukokutan candidiasis.
* Kronisk oral atrofisk candidiasis (øm mund på grund af protese), hvis mundhygiejnen eller lokalbehandling er utilstrækkelig.

Fluconazole "Noridem" er indiceret profylaktisk hos voksne:

* Tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.
* Tilbagefald af orofaryngal eller øsofagal candidiasis hos patienter med hiv, som har høj risiko for recidiv.
* Svampeinfektioner hos patienter med forlænget neutropeni (f.eks. patienter med hæmatologiske maligniteter, der får kemoterapi, eller patienter der har fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1)).

Fluconazole "Noridem" er indiceret til nyfødte (født til termin), spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen 0-17 år:

Fluconazole "Noridem" anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngal, øsofagal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis samt til forebyggelse af svampeinfektioner hos immunsupprimerede patienter. Fluconazole "Noridem" kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til at forebygge tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recidiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan startes, før identifikation og resultaterne af andre laboratorieforsøg foreligger. Den antiinfektive behandling skal justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosis afhænger af svampeinfektionens art og sværhedsgrad. Ved infektioner, der kræver flergangsdosering, skal behandlingen fortsættes, indtil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser, at den aktive svampeinfektion er aftaget. Hvis behandlingen er for kortvarig, 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-dosis til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.  | 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 og op til 24 måneder eller længere afhængig af patienten. 800 mg dagligt kan overvejes til nogle infektioner og især ved meningeale sygdomme.  |
| **Invasiv candidiasis** |  | Støddosis: 800 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 400 mg én gang dagligt  | I almindelighed 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: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 100 mg til 200 mg én gang dagligt  | 7–21 dage (indtil orofaryngeal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.  |
| - Øsofageal candidiasis  | Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende 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 immunforsvar.  |
|  | - Candiduri | 200 mg til 400 mg én gang dagligt  | 7–21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.  |
|  | - 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 og infektion.  |
| **Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med HIV, der har høj risiko for tilbagefald**  | - Orofaryngeal candidiasis  | 100 mg til 200 mg én gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.  | Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.  |
| - Øsofageal candidiasis  | 100 mg til 200 mg én gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.  | Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.  |
| **Forebyggelse af svampeinfektioner hos patienter med langvarig neutropeni**  |  | 200 mg til 400 mg én gang dagligt | Behandlingen bør indledes flere dage før, neutropeni forventes at opstå, og skal fortsættes i 7 dage efter patientens bedring efter neutropenien, efter neutrofiltallet er nået op over 1.000 celler pr. mm3.  |

Særlige patientgrupper

*Ældre*

Dosis bør justeres i henhold til nyrefunktionen (se ”*Nedsat nyrefunktion*”).

*Nedsat nyrefunktion*

Fluconazole "Noridem" udskilles fortrinsvist i urinen som uændret aktivt stof. Der kræves ingen ændring af enkeltdosisbehandling. Hos patienter (inklusive børn) med nedsat nyrefunktion, der skal i flerdosisbehandling med fluconazol, gives initialt 50-400 mg under hensyntagen til anbefalet daglig dosis for den pågældende indikation. Efter den initiale støddosis bør daglig dosis (under hensyntagen 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, og på ikke‑dialyse-dage bør patienten få en reduceret dosis i henhold til 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 patientgruppe*

Til børn bør en maksimaldosis på 400 mg dagligt ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne afhænger behandlingens varighed af den kliniske og mykologiske respons. Fluconazole "Noridem" gives som én enkelt daglig dosis.

Til børn med nedsat nyrefunktion, se dosering under ”*Nedsat nyrefunktion*”. Fluconazole "Noridem"'s farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos børn med nedsat nyrefunktion (se nedenstående for ”Nyfødte (født til termin)”, som ofte udviser primær umoden nyrefunktion).

*Spædbørn, småbørn og børn (fra 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 niveau.  |
| - Invasiv candidiasis - Kryptokokmeningitis  | Dosis: 6 til 12 mg/kg én gang dagligt  | Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad.  |
| Vedligeholdelsesbehandling til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recidiv  | Dosis: 6 mg/kg én gang dagligt  | Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad.  |
| Forebyggelse af *Candida* hos immunsupprimerede patienter.  | Dosis: 3 til 12 mg/kg én gang dagligt  | Afhængigt af sværhedsgrad og varighed af den inducerede neutropeni (se under dosering til voksne).  |

*Unge (mellem 12-17 år):*

Afhængigt af vægt og pubertal udvikling vil lægen vurdere, hvilken dosering (voksne eller børn), der er den mest hensigtsmæssige. Kliniske data tyder på, 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 samme systemiske eksponering.

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

Nyfødte udskiller fluconazol langsomt.

Der er kun få farmakokinetiske data til at understøtte nedenstående dosering til nyfødte (se pkt. 5.2).

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

**Administration**

Fluconazole "Noridem" kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusion. Indgivelsesvejen afhænger af patientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendigt at ændre den daglige dosis, når indgivelsesvejen ændres fra intravenøs til oral eller *vice versa*.

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform og -styrke i forhold til alder, vægt og dosis.

Intravenøs infusion bør administreres med en hastighed, der ikke overskrider 10 ml/min. Fluconazole "Noridem" er formuleret i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning, hver 200 mg (100 ml pose/flaske) indeholder 15,4 mmol og hver 400 mg (200 ml flaske) indeholder 30,8 mmol hver med Na+ og C1-. Da Fluconazole "Noridem" findes som fortyndet natriumchloridopløsning til patienter, som kræver natrium- eller væskerestriktion, bør hastigheden af væskeadministration overvejes.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**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 Fluconazole "Noridem" 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsforsøg med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4 som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin er kontraindiceret hos patienter, der får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Tinea capitis*

Fluconazole "Noridem" er blevet undersøgt til behandling af tinea capitis hos børn. Resultatet er ikke bedre end for griseofulvin, og succesraten var generelt mindre end 20 %. Derfor bør Fluconazole "Noridem" ikke anvendes mod tinea capitis.

Kryptokokkose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af kryptokokkose andre steder (f.eks. pulmonal eller kutan kryptokokkose). Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Dyb endemisk mykose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af andre former for endemiske mykoser som f.eks. *parakokcidioidomykose, lymfokutan sporotrikose* og *histoplasmose*. Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Nyresystemet

Fluconazole "Noridem" bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Binyrebarkinsufficiens

Det er kendt, at ketoconazol kan forårsage binyrebarkinsufficiens, og dette kan i sjældne tilfælde, også gælde for fluconazol.

Binyrebarkinsufficiens relateret til samtidig behandling med prednison, se pkt. 4.5. ”Effekten af fluconazol på andre lægemidler”.

Lever og galdeveje

Fluconazole "Noridem" bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Fluconazol er i sjældne tilfælde blevet forbundet med hepatotoksicitet, herunder letale tilfælde, primært hos patienter med alvorlige tilgrundliggende sygdomme. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem hepatotoksicitet og den totale døgndosis af fluconazol, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde var hepatotoksiciteten reversibel efter seponering.

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

Patienten skal informeres om mulige tegn på alvorlig leversygdom (hvor de vigtigste er: asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot). Behandlingen med fluconazol bør straks afbrydes, og patienten bør kontakte en læge.

Kardiovaskulært system

Nogle azoler, herunder fluconazol, er blevet forbundet med forlængelse af QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Fluconazol forårsager forlængelse af QT-intervallet ved at hæmme den korrigerende kaliumstrøm (Ikr). Forlængelse af QT-intervallet, som forårsages af andre lægemidler (herunder amiodaron), kan forstærkes 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 i behandling med fluconazol. Disse rapporter omfatter alvorligt syge patienter med flere sammenblandede risikofaktorer, som strukturel hjertesygdom, elektrolytforstyrrelser og samtidig behandling. Patienter med hypokaliæmi og fremskredent hjertesvigt har øget risiko for livstruende tilfælde af ventrikulære arytmier og *torsades de pointes*.

Fluconazole "Noridem" bør administreres med forsigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande. Samtidig administration af andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via cytokromet P450 (CYP) 3A4 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Det er blevet påvist, at den anbefalede terapeutiske dosis af halofantrin forlænger QTc-intervallet, og at det er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

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

Overfølsomhed

I sjældne tilfælde er der indberettet om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

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

Terfenadin

Patienter i samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Candidiasis

I forsøg 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.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 708 mg natrium pr. 200 ml, hvilket svarer til 35,4 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

17 mmol (391 mg) svarer til næsten 20 % af den WHO-anbefalede natriumindtagelse for en voksen og betragtes som et ”højt” natriumniveau.

1 dosis på 100 ml (200 mg) eller 2 doser på 50 ml (100 mg) er det laveste antal doseringsenheder, for hvilken tærskelværdien på 17 mmol (391 mg) natrium er næsten nået/overskredet. (Se pkt. 2)

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

*Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:*

Cisaprid:

Der har været indberetninger om hjertetilfælde, herunder *torsades* *de* *pointes*, hos patienter, som fik fluconazol sammen med cisaprid. Et kontrolleret forsøg har vist, at fluconazol 200 mg én gang dagligt sammen med cisaprid 20 mg 4 gange dagligt gav 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:

Eftersom der er set alvorlige hjertearytmier sekundært til forlænget QTc-interval hos patienter i behandling med antimykotiske azoler og terfenadin, er der udført interaktionsforsøg. Et forsøg med 200 mg fluconazol som daglig dosis viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol som daglig dosis viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt øger plasmakoncentrationen af terfenadin signifikant. Samtidig behandling med fluconazol i doser på 400 mg eller mere og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten monitoreres nøje.

Astemizol:

Samtidig behandling med fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance. Den resulterende stigning i astemizols plasmakoncentration 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:

Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozids plasmakoncentration 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:

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

Erythromycin:

Ved samtidig anvendelse af fluconazol og erythromycin er der øget risiko 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. Ved samtidig behandling med fluconazol og halofantrin er der øget risiko for kardiotoksicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.4).

*Samtidig brug af følgende lægemidler skal anvendes med forsigtighed:*

Amiodaron:

Samtidig administration af fluconazol og amiodaron kan øget QT-forlængelsen. Der skal udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af fluconazol og amiodaron er nødvendigt, især ved høje doser af fluconazol (800 mg).

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

Andre lægemidlers virkninger på fluconazol

Rifampicin:

Samtidig behandling med fluconazol og rifampicin resulterer i et 25 % fald i AUC og en 20 % kortere halveringstid for fluconazol. Dosisøgning af fluconazol bør overvejes til patienter, der behandles med rifampicin samtidig.

Interaktionsforsøg har vist, at der ikke sker klinisk signifikant ændring i absorptionen af oralt administreret fluconazol ved anvendelse sammen med føde, cimetidin, antacida eller efter helkrops-strålebehandling i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Hydrochlorthiazid:

I et farmakokinetisk interaktionsforsøg, hvor raske frivillige fik flere doser af hydrochlorthiazid samtidig med fluconazol, blev plasmakoncentrationen af fluconazol forøget 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 stærk hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over de observerede/dokumenterede interaktioner anført nedenfor er der en risiko for øget plasmakoncentration af andre stoffer metaboliseret af CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 ved administration sammen med fluconazol. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af disse kombinationer, og patienterne bør monitoreres nøje. Den enzymhæmmende effekt af fluconazol fortsætter i 4-5 dage efter seponering af fluconazolbehandling pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Abrocitinib:

Fluconazol (hæmmer af CYP2C19, 2C9, 3A4) øgede eksponeringen af den aktive del af abrocitinib med 155 %. Hvis fluconazol administreres samtidigt, justeres dosis for abrocitinib som angivet i produktresuméet for abrocitinib.

Alfentanil:

Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 μg/kg) hos raske forsøgspersoner steg AUC10 for alfentanil til det dobbelte, sandsynligvis på grund af 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 evt. måles ved start af kombinationsbehandling og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør justeres, hvis nødvendigt.

Amphotericin B:

Samtidig administration af fluconazol og amphotericin B hos inficerede normale og immunsupprimerede mus viste følgende resultater: en lille additiv antimykotisk effekt 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*. Det vides ikke, om resultaterne fra disse forsøg er klinisk signifikante.

Antikoagulantia:

Som for andre antimykotiske azoler har erfaringer efter markedsføring vist blødningstilfælde (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med forlænget protrombintid hos patienter, der får fluconazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med fluconazol og warfarin var protrombintiden forlænget til op til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af warfarin-metabolismen via CYP2C9. Protrombintiden skal monitoreres nøje hos patienter, der får antikoagulantia af coumarin-typen eller indanedion samtidig med fluconazol. Dosisjustering af antikoagulanten kan blive nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), f.eks. midazolam, triazolam:

Efter oral administration af midazolam medførte fluconazol en væsentlig stigning i midazolams koncentration og en væsentligt øget psykomotorisk påvirkning. 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 administration 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 set ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin er nødvendig hos patienter i behandling med fluconazol, bør det overvejes at give en mindre benzodiazepindosis, og patienterne bør monitoreres i passende grad.

Carbamazepin:

Fluconazol hæmmer metabolismen af carbamazepin, og der er set stigning i serum-carbamazepin på ca. 30 %. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan blive nødvendig afhængigt af koncentrations­målinger/effekt.

Calciumantagonister:

Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan muligvis øge den systemiske eksponering af calciumantagonister. Hyppig monitorering for bivirkninger 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 samtidig behandling med fluconazol.

Cyclophosphamid:

Kombinationsbehandling med cyclophosphamid og fluconazol fører til 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 er blevet indberettet i forbindelse med en mulig fentanyl-fluconazol-interaktion. Endvidere er det hos raske forsøgspersoner vist, at fluconazol forsinkede eliminationen af fentanyl signifikant. En øget fentanylkoncentration kan føre til respirationsdepression. Patienter skal monitoreres nøje for en potentiel risiko for respirationsdepression. Dosisjustering af fentanyl kan blive nødvendig.

HMG-CoA-reduktasehæmmere:

Der er en øget risiko for myopati og rabdomyolyse (afhængig af dosis) ved samtidig anvendelse af fluconazol og HMG-CoA-reduktasehæmmere, der metaboliseres via CYP3A4, som f.eks. atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som f.eks. fluvastatin (nedsat hepatisk metabolisme 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 ses markant stigning i kreatinkinase, eller hvis myopati/rabdomyolyse diagnosticeres eller mistænkes. Lavere doser af HMG-CoA-reduktasehæmmere kan være nødvendige som angivet i produktresuméet for statiner.

Ibutrinib:

Moderate hæmmere af CYP3A4, såsom fluconazol, øger plasmakoncentrationerne af ibutrinib og kan øge risikoen for toksicitet. Hvis kombinationen ikke kan undgås, reduceres dosis af ibrutinib til 280 mg en gange dagligt (to kapsler), så længe hæmmeren anvendes, og der skal foretages tæt klinisk monitorering.

Ivacaftor (alene eller i kombination med lægemidler i samme terapeutiske klasse):

Samtidig administration af ivacaftor, en cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR) potentiator, forhøjede eksponeringen over for ivacaftor 3 gange, og eksponeringen over for hydroxymethyl-ivacaftor (M1) 1,9 gange. En reduktion af ivacaftor-dosis (alene eller i kombination) er nødvendig som anvist i produktresuméet for ivacaftor (alene eller i kombination).

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.

Immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin:

Fluconazol øger koncentrationen og AUC af ciclosporin signifikant. Ved samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg dagligt) blev AUC for ciclosporin øget 1,8 gange. Kombinationen 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 serum-koncentrationen af everolimus via hæmning af CYP3A4.

Sirolimus:

Fluconazol øger plasmakoncentrationen af sirolimus sandsynligvis ved at hæmme metabolismen af sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinationen kan anvendes med dosisjustering af sirolimus afhængigt af effekt/koncentrationsmålinger.

Tacrolimus:

Fluconazole "Noridem" kan øge serumkoncentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange pga. hæmning af metabolismen af tacrolimus via CYP3A4 i tarmen. Der ses ingen signifikante farmakokinetiske ændringer, hvis tacrolimus gives intravenøst. Forhøjet tacrolimus-koncentration er forbundet med nefrotoksicitet. Dosis af oral tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimus-koncentrationen.

Losartan:

Fluconazol hæmmer losartans metabolisme til dets aktive metabolit (E-31 74), som er ansvarlig for størstedelen af angiotensin-II-receptor-antagonismen under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

Lurasidon:

Moderate hæmmere af CYP3A4 såsom fluconazol kan øge lurasidons plasmakoncentrationer. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, nedsættes dosis af lurasidon som angivet i produktresuméet for lurasidon.

Methadon:

Fluconazol kan øge methadons serumkoncentration. Dosisjustering af methadon kan blive nødvendig.

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler:

Cmax og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23 % og 81 % ved kombinationsbehandling 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 specifikt er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge den systemiske eksponering af andre NSAID, som metaboliseres af CYP2C9 (f.eks. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hyppig monitorering for NSAID-relaterede bivirkninger og toksicitet anbefales. Dosisjustering af NSAID kan være nødvendig.

Phenytoin:

Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisme af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i phenytoins AUC24 med 75 % og Cmin med 128 %. Ved kombinationsbehandling anbefales monitorering af serum-phenytoin-koncentrationer for at undgå phenytointoksicitet.

Prednison:

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

Rifabutin:

Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket fører til en stigning i AUC for rifabutin med op til 80 %. Der har været indberetning om uveitis hos patienter, som blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsbehandling anbefales øget opmærksomhed på rifabutintoksicitet.

Saquinavir:

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

Sulfonylurinstoffer:

Det er blevet påvist, at fluconazol forlænger serumhalveringstiden af samtidigt administrerede orale sulfonylurinstoffer (f.eks. chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) hos raske forsøgspersoner. Hyppig monitorering af blodglucose og passende dosisreduktion af sulfonylurinstofdosis anbefales ved kombinationsbehandling.

Theophyllin:

I et placebokontrolleret interaktionsforsøg resulterede administration af fluconazol 200 mg i 14 dage i et 18 % fald i gennemsnitlig plasmaclearance af theophyllin. Patienter i behandling med høje doser theophyllin, eller som af andre årsager har en øget risiko for theophyllintoksicitet, bør observeres for tegn på theophyllintoksicitet 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 (f.eks. fluconazol). Derfor anbefales det at nedsætte tofacitinib-dosen til 5 mg dagligt, når den 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:

Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, som er mulig pga. en hæmmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A:

Baseret på en caserapport på en patient, der fik kombinationsbehandling med all-trans-retinoidsyre (en syreform af vitamin A) og fluconazol, blev der set udvikling af CNS-bivirkninger i form af pseudotumor cerebri, som forsvandt efter seponering af fluconazol. Denne kombination kan anvendes, men med øget opmærksomhed på forekomsten af CNS-bivirkninger.

Voriconazole: (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 AUCτ for voriconazol med gennemsnitligt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) henholdsvis 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Hvilken dosisreduktion og/eller doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol.

Zidovudin:

Fluconazol øger Cmax og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 % pga. fald i zidovudins orale clearance med ca. 45 %. Zidovudins halveringstid blev ligeledes forlænget med ca. 128 % ved kombinationsbehandling med fluconazol. Patienter, der bliver behandlet med denne kombination, bør monitoreres for udvikling af zidovudinrelaterede bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan være nødvendig.

Azithromycin:

I et åbent, randomiseret, trevejs-crossover forsøg 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 azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

Orale kontraceptiva:

Der er udført 2 farmakokinetiske forsøg med et oral kontraceptivum af kombinationstypen og gentagen dosering med fluconazol. Hormonkoncentrationerne blev ikke påvirket i væsentlig grad i forsøget med 50 mg fluconazol, men ved døgndoser på 200 mg steg AUC for ethinylestradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er således næppe sandsynligt, at gentagne doser af fluconazol på dette niveau vil påvirke effekten af et oralt kontraceptivum af kombinationstypen.

**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 kontraceptivum 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 på ≤ 150 mg fluconazol, administreret i første trimester, viser ingen stigning i den samlede risiko for misdannelser hos fosteret. I et stort observationskohortestudie 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 på ≤ 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.

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

Caserapporter 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 i standarddoser og kortvarige behandlinger bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det vurderes klart nødvendigt.

Fluconazol i høje doser og/eller i længerevarende behandlingsforløb bør ikke anvendes under graviditet, undtagen ved potentielt livstruende infektioner.

Amning

Fluconazol går over i modermælk og opnår en koncentration, der svarer til den i plasma (se pkt. 5.2). Amning kan fortsættes efter en enkelt dosis på 150 mg fluconazol. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje fluconazoldoser. De udviklings- og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for Fluconazole "Noridem" og eventuelle mulige bivirkninger på det ammede barn fra Fluconazole "Noridem" eller fra moderens underliggende sygdom.

Fertilitet

Fluconazole "Noridem" påvirker 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 studier over virkning af Fluconazole "Noridem" 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 Fluconazole "Noridem", og bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer forekommer.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen:

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

De hyppigst indberettede bivirkninger (≥1/100 til <1/10) er hovedpine, abdominalsmerter, diarré, kvalme, opkastning, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat aminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase og udslæt.

Følgende bivirkninger er set ved behandling med Fluconazole "Noridem" 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 estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasser** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden**  | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystemet** |  | Anæmi  | Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni  |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Anafylaksi  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Nedsat appetit  | Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi  |  |
| **Psykiatriske forstyrrelser** |  | Søvnighed, insomni  |  |  |
| **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**  | Abdominale smerter, opkastning, diarré, kvalme  | Konstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed  |  |  |
| **Lever og galdeveje** | Forhøjet alanin aminotransferase (se pkt. 4.4), forhøjet asparat aminotransferase (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4) | Kolestase (se pkt. 4.4), gulsot (se pkt. 4.4), forhøjet 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), pruritus, øget svedtendens  | Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliative kutanreaktioner, angioødem, ansigtsødem, alopeci  | Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Myalgi  |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Træthed, utilpashed, asteni, feber  |  |  |

 \*Inklusive ”Fixed Drug Eruption”

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

*Pædiatrisk population*

Forekomsten af bivirkninger og abnorme laboratorieværdier set i pædiatriske kliniske forsøg 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

Website: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der har været indberetninger om overdosering med Fluconazole "Noridem". Hallucinationer og paranoid opførsel er samtidig blevet indberettet.

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

Fluconazol udskilles overvejende i urinen. Forceret volumen-diurese vil sandsynligvis øge eliminationshastigheden. 3-timers hæmodialyse nedsætter plasmakoncentrationen med ca. 50 %.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, triazol-derivater,

ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Fluconazol er et triazol-antimykotikum. Den primære virkningsmekanisme er hæmning af fungal cytochrom P450-medieret 14-alfa-lanosteroldemethylering, der er et vigtigt trin i svampenes ergosterolbiosyntese. Akkumulering af 14-alfa-methylsteroler korrelerer med det efterfølgende tab af ergosterol i svampens cellemembran og kan være ansvarlig for den den antimykotiske virkning af fluconazol. Det er blevet påvist, at fluconazol er mere selektiv for fungale cytochrom P450-enzymsystemer end for forskellige mammale cytochrom P450-enzymsystemer.

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

**Følsomhed *in vitro***

Fluconazol viser *in vitro* en antimykotisk aktivitet mod klinisk almindelige *Candida-*arter (herunder *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* udviser nedsat følsomhed over for fluconazol, hvorimod *C. krusei* 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 viser også aktivitet mod *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gatti* samt de endemiske skimmelsvampe *Blastomyces dermatitides, Coccidioides immitis, Histoplama capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis.*

**Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold**

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

**Resistensmekanismer**

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

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

Der har været indberetninger 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 intrinsic resistente (*C. krusei*) eller nye (*C. auris*) arter af *Candida.*

**EUCAST BREAKPOINTS**

Baseret på analyser af farmakokinetiske/farmakodynamiske data (PK/PD), følsomheden *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastlagt breakpoints for fluconazol for *andida*-arter (EUCAST Fluconazol rationale 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 blevet delt op i ikke-artsrelaterede breakpoints, som primært er fastlagt på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter, og i artsrelaterede breakpoints for de arter, som hyppigst er forbundet med infektion hos mennesker. Disse breakpoints er angivet i tabellen nedenfor:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Anti­mykoti­kum** | **Artsrelaterede grænseværdier i mg/mL (S/R>)**  | **Ikke-artsrelaterede grænse­værdierA****S≤/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 blevet fastlagt primært på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter. De er kun til brug ved organismer, som ikke har specifikke breakpoints.

-- = Følsomhedstest 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 behandlingsmæssig succes, fordi eksponeringen for stoffet øges ved justering af dosis eller gennem koncentrationen på infektionsstedet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Fluconazol absorberes godt efter oral indgift, og plasmakoncentrationen (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90 % af de niveauer, som nås efter intravenøs indgift. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. Den maksimale plasmakoncentration i fastende tilstand nås 0,5-1,5 time efter dosisindtagelse. Plasmakoncentrationen er proportional med dosis 90 % af *steady state*-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen daglig éngangsdosering. Indgift af støddosis (på dag 1) af dobbelt normal daglig dosis giver plasmakoncentrationer på ca. 90 % af *steady state* på dag 2.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til kroppens totale vandindhold. Plasmaproteinbindingen er lav (11‑12 %).

Fluconazol har god gennemtrængning i hele legemets vandfase. Koncentrationen af fluconazol i spyt og sputum svarer til plasmakoncentrationen. Hos patienter med svampemeningitis er koncentrationen af fluconazol i cerebrospinalvæsken (CSF) ca. 80 % af den tilsvarende plasmakoncentration.

I stratum corneum, epidermis-dermis og i ekkrin-sved opnås højere koncentrationer af fluconazol i hud end i serum. 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. Efter 150 mg 1 gang ugentligt var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 μg/g på 7. dagen 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 mindre omfang. Kun 11 % af en radioaktiv dosis udskilles i urinen som metabolitter. Fluconazol er en moderat hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol er også 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. Fluconazol-clearance er proportional med kreatinin-clearance. Der er ikke påvist cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt basis for enkeltdosis behandling ved vaginal candidiasis og dosering 1 gang dagligt og 1 gang ugentligt ved andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, (GFR<20 ml/min) stiger halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som konsekvens heraf er dosisreduktion nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter 3 timers hæmodialysebehandling 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 dosisindtagelse. 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 nyfødte (< 2 uger) eller 13 % af den anbefalede dosis til spædbørn mod mukøs candidiasis.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet hos 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 ca. 38 µgt/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og fordelingsvolumenet var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter indgift af en enkelt dosis fandtes en højere plasmahalveringstid på ca. 24 timer. Denne er sammenlignelig med plasmahalveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 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 forsøg 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. 7 patienter gennemførte protokollen. 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. Området under kurven var 271 µg∙t/ml (173-385) 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. Fordelingsvolumenet 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 foretaget med 22 personer, der var 65 år eller ældre, og som fik en enkelt oral 50 mg dosis fluconazol. 10 af disse patienter fik samtidig diuretika. Cmax var 1,54 µg/ml og blev nået 1,3 timer efter dosisindtagelse. 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 analoge værdier, der er indberettet hos unge, raske, frivillige mænd. Samtidig administration af diuretika ændrede ikke AUC eller Cmax signifikant. Kreatininclearance (74 ml/min), den procentdel af lægemidlet, der blev genfundet uomdannet i urinen (0-24 timer, 22 %), og estimater for fluconazols renale clearance (0,124 ml/min/kg) hos ældre var desuden generelt lavere end værdierne hos yngre, frivillige 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 non-kliniske forsøg blev der kun set virkninger ved doser, der i tilstrækkelig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste ikke tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag oralt (ca. 2-7 gange den anbefalede humane dosis). 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 *Salmonella typhimurium*, og i lymphoma L5178Y-systemet hos mus. Cytogene *in vivo*-forsøg (murine knoglemarvsceller, efter oral indgift af fluconazol) og *in vitro*-forsøg (humane lymfocytter eksponeret for fluconazol ved 1.000 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 5, 25 eller 75 mg/kg parenteralt.

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg, stigninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation blev set ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter og de føtale misdannelser inkluderede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kraniofacial ossifikation.

Fødslens indtræden var let forsinket efter 20 mg/kg oralt, og dystoci og forlænget fødsel blev set hos nogle få moderdyr efter 20 og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelserne reflekteredes i en let stigning i antallet af dødfødte unger og nedsat neonatal overlevelse ved disse dosisniveauer. Disse virkninger på fødslen hos rotter er i overensstemmelse med den artsspecifikke østrogensænkende egenskab, som opstår efter høje doser fluconazol. Tilsvarende hormonforandringer er ikke set hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid

Vand til injektioner

Saltsyre

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet: 2 år

Kemisk og fysisk stabilitet efter fortynding er dokumenteret i 24 timer ved 25 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser inden anvendelse, som normalt ikke bør overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted i kontrollerede og validerede aseptiske omgivelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevar posen og flasken i den ydre æske for at beskytte dem mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

50 ml eller 100 ml i plastposer af polypropylen med gummilukninger (type I) og aluminiumshætter med flip-top-låg i plast.

Fås i pakker med 10 poser.

100 ml eller 200 ml i polypropylenflasker med formede plasthætter og gummipakning og en trækring eller med plasthætter med tilhørende elastomere (elastomer). Fås i pakker med 10 eller 20 flasker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden indgift. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

Fluconazole "Noridem", infusionsvæske, opløsning kan indgives via et infusionssystem (drop) ved hjælp af en af de følgende opløsninger og bør ikke blandes med andre lægemidler i en infusionsvæske, opløsning:

|  |  |
| --- | --- |
| **Fortynder** | **Resulterende koncentration****af fluconazol** |
| Natriumchlorid-injektion 0,9 % | 1,0 mg/ml |
| Dextrose-injektion 20 % | 1,0 mg/ml |
| Ringer-lactat-injektion | 1,0 mg/ml |
| Ringer-injektion | 1,0 mg/ml |
| Kaliumchlorid 0,3 %-Dextrose 5 % injektion | 1,0 mg/ml |
| Natriumbicarbonat 4,2 % injektion  | 1,0 mg/ml |

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Makariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72801

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. april 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. maj 2025