

24. august 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Fluconazol "B. Braun", infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
25384

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Fluconazol "B. Braun"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 50 ml infusionsvæske, opløsning indeholder	100 mg fluconazol.
Hver 100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder	200 mg fluconazol.
Hver 200 ml infusionsvæske, opløsning indeholder	400 mg fluconazol.

Hver ml indeholder	2 mg fluconazol.
--------------------	------------------

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Hver ml indeholder 0,15 mmol (3,5 mg) natrium

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Infusionsvæske, opløsning.
Klar, farveløs vandig opløsning.

pH: 4,0 – 8,0

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Fluconazol "B. Braun" er indiceret til nedenstående svampeinfektioner (se pkt. 5.1).

Fluconazol "B. Braun" 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 efter protese), hvis mundhygiejnen eller lokalbehandling er utilstrækkelig.

Fluconazol "B. Braun" er indiceret profylaktisk hos voksne:

- Mod tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.
- Mod tilbagefald af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos patienter med hiv, som har høj risiko for recidiv.
- Mod *candida*-infektioner hos patienter med forlænget neutropeni (fx patienter med hæmatologiske maligniteter, der får kemoterapi, eller patienter, der har fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1)).

Fluconazol "B. Braun" er indiceret til nyfødte (født til termin), spædbørn, småbørn, børn og unge i alderen 0-17 år:

Fluconazol "B. Braun" anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis samt til forebyggelse af svampeinfektioner hos immunsupprimerede patienter. Fluconazol "B. Braun" kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til at forhindre tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recidiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan startes, før identifikation og resultaterne af andre laboratorieundersøgelser 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 flegangsdosering, 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 doser: 200-400 mg dagligt	Sædvanligvis mindst 6-8 uger. Ved livstruende infektioner kan den daglige dosis øges til 800 mg
	- Vedligeholdelsesdosis til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.	200 mg dagligt	På ubestemt tid med en daglig dosis på 200 mg

Indikation		Dosering	Behandlingsvarighed
Kokcidioidomykose		200-400 mg	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 doser: 400 mg dagligt	I almindelighed er den anbefalede behandlingsvarighed for candidæmi 2 uger efter første negative bloddykning og manglende tegn og symptomer på candidæmi.
Behandling af mukøs candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 100-200 mg 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 doser: 100-200 mg dagligt	14-30 dage (indtil øsofageal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.
	- Candiduri	200-400 mg dagligt	7-21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg dagligt	14 dage
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50-100 mg dagligt	Op til 28 dage. Længere afhængigt af både infektionens sværhedsgrad og underliggende immunsuppression/infektion.
Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med hiv, der har høj risiko for tilbagefald	- Orofaryngeal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.
	- Øsofageal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200	Ubegrænset periode hos patienter med

Indikation	Dosering	Behandlingsvarighed
	mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen	kronisk immunsuppression.
Profylakse ved candida-infektioner	200-400 mg	Behandlingen bør indledes flere dage før neutropeni forventes at opstå, og skal fortsættes i 7 dage efter patientens bedring efter neutropenien, efter neutrofil-tallet er nået >1.000/min ³ .

Særlige populationer//patientgrupper

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Fluconazol "B. Braun" udskilles overvejende som uomdannet lægemiddel i urinen. 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 dialyse)	50 %
Regelmæssig dialyse	100 % efter hver dialyse

Patienter i regelmæssig dialyse bør få 100 % af den anbefalede dosis efter hver dialyse og på ikke-dialyse-dage bør patienten doseres 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 population

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

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne afhænger behandlingens varighed af det kliniske og mykologiske respons. Fluconazol "B. Braun" administreres som én enkelt daglig dosis.

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

Indikation	Dosering	Anbefaling
- Mukøs candidiasis	Initialdosis: 6 mg/kg Efterfølgende doser: 3 mg/kg dagligt	Initialdosis kan gives den første dag for hurtigere at opnå steady state-niveau.
- Invasiv candidiasis - Kryptokokmeningitis	Dosis: 6-12 mg/kg dagligt	Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad
- Vedligeholdelsesbehandling til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recidiv	Dosis: 6 mg/kg dagligt	Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad
- Profylakse ved <i>Candida</i> hos immunsupprimerede patienter	Dosis: 3-12 mg/kg dagligt	Afhængigt af sværhedsgrad og varighed af den inducerede neutropeni (se under dosering til voksne)

Unge (mellem 12-17 år):

Afhængigt af vægt og 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 til 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 ældre børn, men dosis skal administreres hvert 3. døgn	En maksimal dosis på 12 mg/kg hvert 3. døgn bør ikke overskrides
Nyfødte (født til termin) (15-27 dage)	Samme dosis mg/kg som til ældre børn, men dosis skal administreres hvert 2. døgn.	En maksimal dosis på 12 mg/kg hvert 2. døgn bør ikke overskrides

Administrationsmåde

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

Intravenøs infusion bør administreres med en infusionshastighed, der ikke overstiger 10 ml/min. Fluconazol "B. Braun" er formuleret i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, og 200 mg (100 ml flaske) indeholder 15 mmol Na⁺ og Cl⁻. Da Fluconazol "B. Braun" findes som en fortyndet natriumchloridopløsning, skal infusionshastigheden overvejes hos patienter, som kræver natrium- eller væskerestriktion.

For instruktioner om håndtering 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 Fluconazol "B. Braun" 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsstudie med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler, kendt for at forlænge QT-intervallet og som metaboliseres af CYP3A4 som fx cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin og er kontraindiceret hos patienter, der får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tinea capitis

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

Kryptokokkose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af kryptokokkose andre steder (fx 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 fx parakoccidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose. Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Nyresystemet

Fluconazol "B. Braun" bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Binyrebarkinsufficiens

Ketoconazol er kendt for at forårsage binyrebarkinsufficiens, hvilket også kan være tilfældet med fluconazol, omend i sjælden grad. Binyrebarkinsufficiens, som er forbundet med samtidig behandling med prednison, er beskrevet i pkt. 4.5.

Lever og galdeveje

Fluconazol "B. Braun" 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 (vigtigst asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot) og om straks at afbryde behandlingen og kontakte en læge.

Kardiovaskulært system

Nogle azoler, herunder fluconazol, er blevet forbundet med forlængelse af QT-intervallet i ekg. Efter markedsføring er der set meget sjældne tilfælde af forlængelse af QT-intervallet og *torsade de pointes* hos patienter i behandling med fluconazol. Disse rapporter omfatter alvorligt syge patienter med flere sammenblandede risikofaktorer, som strukturel hjertesygdom, elektrolytforstyrrelser og samtidig brug af anden medicin.

Fluconazol "B. Braun" 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 CYP3A4 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 fx Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse under behandling med fluconazol. Der er rapporteret 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 rapporteret om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

Candidiasis

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

CYP-isoenzym

Fluconazol er en potent CYP2C9-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en CYP2C19-hæmmer. Patienter, der får Fluconazol "B. Braun" samtidig med lægemidler med et snævert 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).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 3,54 mg natrium pr. ml opløsning. En infusionsflaske indeholdende 50 ml, 100 ml eller 200ml opløsning indeholder henholdsvis 177 mg, 354 mg eller 709 mg natrium svarende til 8,9 %, 17,7 % eller 35,5 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:

- **Cisaprid:**

Der har været rapporter om hjertetilfælde, herunder *torsades de pointes*, hos patienter, som fik fluconazol sammen med cisaprid. Et kontrolleret studie 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 interaktionsstudier. Et studie med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet studie med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt 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 dagligt og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten følges nøje.

- **Astemizol:**

Samtidig behandling med fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance, resulterende i en stigning i astemizols plasmakoncentration, som 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 administration af fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozid-plasmakoncentration kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde af *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

- **Quinidin:**

Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* og *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 kardiotoxicitet (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 andre lægemidler kan ikke anbefales:**• Halofantrin:**

Fluconazol kan øge halofantrins plasmakoncentration på grund af en hæmmende virkning på CYP3A4. Ved samtidig behandling med fluconazol og halofantrin er der øget risiko for kardiotoxicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Kombinationen bør undgås (se pkt. 4.4).

• Amiodaron:

Samtidig administration af fluconazol og amiodaron kan øge forlængelsen af QT-intervallet. Derfor skal der udvises forsigtighed, når begge lægemidler kombineres især ved høje doser af fluconazol (800 mg).

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler medfører forsigtighedsregler og dosisjustering:

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

• Hydrochlorthiazid:

I et farmakokinetisk interaktionsstudie medførte samtidig administration af flere doser hydrochlorthiazid til raske frivillige forsøgspersoner en forøgelse af plasmakoncentrationen af fluconazol på 40 %. En virkning i denne størrelsesorden forudsætter ikke en ændring i fluconazoldosis hos patienter i samtidig behandling med diuretika.

• 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 samtidig fluconazol og rifampicin.

Interaktionsstudier 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.

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en potent hæmmer af CYP-isoenzym 2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4. Fluconazol er også en 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 følges nøje. Den enzymhæmmende virkning af fluconazol fortsætter i 4-5 dage efter ophør med fluconazolbehandling pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

• 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 virkningen 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 virkning ved systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion ved intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans*, og antagonisme mellem de to lægemidler ved systemisk infektion med *Aspergillus fumigatus*. Det vides ikke, om resultaterne fra disse studier 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 (coumarintypen eller indanedion-derivater). Dosisjustering af det antikoagulerende middel kan være nødvendig.

- **Benzodiazepiner (korttidsvirkende fx 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 en stigning i serum-carbamazepin på ca. 30 %. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Doseringsjustering af carbamazepin kan blive nødvendig, afhængigt af koncentrationsmålinger/virkning.

- **Calcium kanal-blokkere:**

Visse calcium-kanal-antagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan muligvis øge den systemiske eksponering af calcium kanal-antagonister. Hyppig monitorering for bivirkninger anbefales.

- **Celecoxib:**

Under samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200 mg) steg C_{max} 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 serumbilirubin og serumkreatinin. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på risikoen for stigning i serumbilirubin og serumkreatinin.

- **Fentanyl:**

Et letalt tilfælde af fentanylforgiftning er blevet rapporteret i forbindelse med fentanyl-fluconazol-interaktion. Endvidere er det hos raske forsøgspersoner vist, at fluconazol forsinkede eliminationen af fentanyl signifikant. En øget fentanylkonzentration fører til respirationsdepression. Patienter skal overvåges nøje for en potentiel risiko for respirationsdepression. Doseringsjustering af fentanyl kan blive nødvendig.

- **HMG-CoA-reduktasehæmmere:**

Der er en øget risiko for myopati og rhabdomyolyse ved samtidig anvendelse af fluconazol og HMG-CoA-reduktasehæmmere, der metaboliseres via CYP3A4, som fx atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fx fluvastatin. Hvis samtidig behandling er nødvendig, skal patienten observeres for symptomer på myopati og rhabdomyolyse, og kreatinkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehæmmere bør seponeres, hvis der ses markant stigning i kreatinkinase, eller hvis der myopati eller rhabdomyolyse diagnosticeres eller mistænkes.

Immunosuppressiva (fx. 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-konzentrationen.

- **Everolimus:**

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

- **Sirolimus:**

Fluconazol øger plasmakonzentrationen af sirolimus sandsynligvis ved at hæmme metabolismen af sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinationen kan anvendes med en doseringsjustering af sirolimus, afhængigt af virkning/konzentrationsmålinger.

- **Tacrolimus:**

Fluconazol 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 tacrolimuskoncentration er forbundet med nefrotoksicitet. Dosis af oral tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimus-konzentrationen.

- **Losartan:**

Fluconazol hæmmer losartans metabolisme til dets aktive metabolit (E-3174), som er ansvarlig for størstedelen af angiotensin II-receptor-antagonismen under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

- **Methadon:**

Fluconazol kan forhøje methadons serumkoncentration. Doseringsjustering af methadon kan blive nødvendig.

- **Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler**

C_{max} og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23 % og 81 % ved kombinationsbehandling med fluconazol sammenlignet med administration af flurbiprofen alene. Tilsvarende blev C_{max} 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.

Skønt det ikke specifikt er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge den systemiske eksponering af andre NSAID, som metaboliseres af CYP2C9 (fx naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Hyppig monitorering for NSAID-relaterede bivirkninger og toksicitet anbefales. Dosisjustering af NSAID kan være nødvendig.

- **Phenytoin:**

Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisering af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i phenytoins AUC_{24} med 75 % og C_{min} med 128 %. Ved kombinationsbehandling anbefales monitorering af serum-phenytoin 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 metabolisering af prednison. Patienter i langtidsbehandling med fluconazol og prednison, bør overvåges 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 rapporter om uveitis hos patienter, som blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsbehandling anbefales øget opmærksomhed på rifabutintoksicitet.

- **Saquinavir:**

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

- **Sulfonylurinstoffer:**

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

- **Theophyllin:**

I et placebokontrolleret interaktionsstudie 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.

- **Vinkaalkaloider:**

Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (fx vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, som er mulig pga. en hæmmende virkning 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. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på forekomsten af CNS-bivirkninger.

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

Samtidig administration af oral voriconazol (400 mg/12 timer i 1 dag, derefter 200 mg/12 timer i 2,5 dage) og oral fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg/24 timer i 4 dage) hos 8 raske, mandlige forsøgspersoner, resulterede i en stigning i C_{max} og AUC_{τ} for voriconazol med gennemsnitligt henholdsvis 57 % (90 % CI: 20 % og 107 %) og 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i 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 C_{max} 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-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 virkningen på azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant, farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

- **Orale kontrceptiva:**

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

- **Ivacaftor:**

Samtidig administration af ivacaftor, en potentiator for CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), øgede eksponeringen for ivacaftor 3 gange og for

hydroxymethyl-ivacaftor (M1) 1,9 gange. Det anbefales at reducere dosis af ivacaftor til 150 mg én gang dagligt til patienter, der tager moderate CYP3A-hæmmere, f.eks. fluconazol og erythromycin, samtidigt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Et observationsstudie har vist en øget risiko for spontan abort hos kvinder, der er blevet behandlet med fluconazol i første trimester.

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

Der har været rapporter om multiple medfødte abnormaliteter (herunder brakycefali, øredysplasi, stor forreste fontanelle, femoral bøjning og radial-humeral synostose) hos spædbørn, hvis mødre var blevet behandlet i tre eller flere måneder med høje doser (400-800 mg dagligt) fluconazol mod kokcidioidomykose. Sammenhængen mellem brug af fluconazol og disse bivirkninger er endnu uklar.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Fluconazol i standarddoseringer 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 er lavere end i plasma. Amning kan fortsættes efter en enkelt standarddosis på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje fluconazoldoser.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget studier over Fluconazol "B. Brauns" virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for svimmelhed eller kramper (se pkt. 4.8), mens de tager Fluconazol "B. Braun", og bør rådes til ikke 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 rapporterede bivirkninger (>1/10) er hovedpine, abdominalsmerter, diarré, kvalme, opkastning, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase og udslæt.

Følgende bivirkninger er set ved 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 estimeres ud fra forhåndenværende data)

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem		Anæmi	Agranulocytose, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni	
Immunsystemet			Anafylaksi	
Metabolisme og ernæring		Nedsat appetit	Hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi	
Psykiske forstyrrelser		Søvnighed, insomni		
Nerve-systemet	Hovedpine	Kramper, paræstesier, svimmelhed, smagsforstyrrelse	Tremor	
Øre og labyrint		Vertigo		
Hjerte			Torsades de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlængelse (se pkt. 4.4)	
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, kvalme	Obstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed		
Lever og galdeveje	Forhøjet alaninaminotransferase (se pkt. 4.4), forhøjet aspartataminotrans-	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	

Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
	ferase (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)		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	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv		Myalgi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, utilpashed, asteni, feber		

* Inklusive udslæt forårsaget af medicin

Pædiatrisk population:

Forekomsten af bivirkninger og abnorme laboratorieværdier set i pædiatriske kliniske studier er sammenlignelige med forekomsten af bivirkninger hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Der har været rapporter om overdosering med fluconazol, og hallucinationer og paranoid opførsel er samtidig blevet rapporteret.

Behandling

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

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

4.10 Udlevering B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: J 02 AC 01. Antimycotica til systemisk brug, triazol-derivater.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Fluconazol er et triazol-antimykotikum. Den primære virkningsmekanisme er hæmning af et essentielt trin i svampenes ergosterolbiosyntese, den CYP-medierede 14-alfa-demetylering af lanosterol. Akkumulering af 14-alfa-methylsterol korrelerer med det efterfølgende fald i ergosterol-koncentrationen i svampens cellemembran og kan være årsagen til fluconazols antimykotiske virkning. Fluconazol er vist at være mere selektiv for CYP-enzymet hos svampe end for forskellige CYP-enzym-systemer hos pattedyr.

Det er vist, 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 virkning på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsstudier med phenazon 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 de fleste 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.

Fluconazol viser også aktivitet mod *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gatti* samt de endemiske skimmelsvampe *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Der er i dyrestudier set korrelation mellem mindste hæmmende koncentration (MIC)-værdier og virkningen over for eksperimentelle mykoser pga. *Candida* spp. I kliniske studier 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 et positivt klinisk respons for 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 koncentrationseværdier (MIC) over for fluconazol. Dette påvirker virkningen *in vivo* og klinisk negativt.

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

Grænseværdier (i henhold til EUCAST)

Baseret på analyser af farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomheden *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) fastlagt grænseværdier for fluconazol for *Candida*-arter (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). Disse er blevet delt i ikke-artsrelaterede grænseværdier, som primært er fastlagt på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter, og artsrelaterede grænseværdier for de arter, som hyppigst er forbundet med infektion hos mennesker. Disse grænseværdier er angivet i tabellen nedenfor:

Anti-mykotikum	Artsrelaterede grænseværdier (S≤/R>)					Ikke-artsrelaterede grænseværdier ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom, R = Resistent

A = Ikke-artsrelaterede grænseværdier 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, der ikke har specifikke grænseværdier.

-- = Følsomhedstest anbefales ikke, da arten er et dårligt mål for terapi med lægemidlet

IE = Der er utilstrækkelig evidens for, at den pågældende art er et godt mål for terapi med lægemidlet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Absorberes godt efter oral indgift. 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

Den tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til legemets totale vandfase.

Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

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

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 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 engang om ugen var 4,05 µg/g i raske og 1,8 µg/g i syge negle; og fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlingsophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i lille omfang. Kun 11 % af en radioaktiv dosis udskilles i urinen som metabolitter. Fluconazol er en selektiv hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol hæmmer også isoenzym 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 kreatinin-clearance. Der er ikke påvist cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt basis for enkeltdosisbehandling 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 hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet hos 113 pædiatriske patienter i 5 studier; 2 enkeltdosis-studier, 2 flerdosisstudier samt 1 og et studie med præmature nyfødte. Data fra kunne ikke tolkes pga. ændringer i formuleringen i løbet af studiet. Yderligere data var tilgængelige fra et specielt kliniske program ("compassionate use").

Efter administration af 2-8 mg/kg fluconazol til børn i alderen 9 måneder til 15 år fandtes en AUC på 38 µg t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for fluconazol var mellem 15--18 timer, og fordelingsvolumen 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. Fordelingsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske studier med præmature nyfødte.

Den gennemsnitlige alder ved den første dosis var 24 timer (9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (0,75-1,1 kg) for 12 for tidligt fødte med en gennemsnitlig gestationsalder på ca. 28 uger. 7 patienter gennemførte undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner a 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg·t/ml (173-385 µg·t/ml) på dag 1 og steg til gennemsnitligt 490 µg·t/ml (292-734 µg·t/ml) på dag 7, og faldt til gennemsnitligt 360 µg·t/ml (167-566 µg·t/ml) på dag 13. Fordelingsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470 ml/kg) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1184 ml/kg (510-2.130 ml/kg) på dag 7 og 1.328 ml/kg (1.040-1.680 ml/kg) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

Et farmakokinetisk studie blev foretaget med 22 personer, der var 65 år eller ældre, og som fik en enkelt dosis 50 mg fluconazol. 10 af disse patienter fik samtidig diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml og blev nået 1,3 timer efter indtagelse. Gennemsnitligt AUC var $76,4 \pm 20,3$ µg t/ml, og den gennemsnitlige halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametre er højere end de tilsvarende værdier rapporteret hos unge, raske, frivillige mænd. Samtidig administration af diuretika ændrede ikke AUC eller C_{max} signifikant. Kreatininclearance (74 ml/min), den procentdel af lægemidlet, der blev genfundet uomdannet i urinen (0-24 timer, 22 %) og estimerer for fluconazols renale clearance (0,124 ml/min/kg) hos ældre var desuden generelt lavere end værdierne hos yngre, frivillige forsøgspersoner. Ændringen af fluconazols fordeling hos ældre synes derfor at være relateret til nedsat nyrefunktion, som er karakteristisk hos denne patientgruppe.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske studier 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 ikke tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet 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 *S. typhimurium*, og i lymphoma L5178Y-systemet hos mus. Cytogene *in vivo*- (murine knoglemarvsceller, efter oral indgift af fluconazol) og *in vitro*-studier (humane lymfocytter eksponeret for fluconazol ved 1000 µg/ml) viste ingen tegn på kromosomale mutationer.

Reproduktionstoksicitet

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

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg; stigning i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation er set ved 25 og

50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter; de føtale misdannelser inkluderede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kranio-facial ossifikation.

Fødselens 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 af 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 Hjælpemidler

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter første åbning:

Præparatet skal anvendes umiddelbart efter første åbning af beholderen. Se også pkt. 6.6.

Efter fortynding som anvist

For blandinger med de opløsninger, som er nævnt under pkt. 6.6, er der blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet ved 25 °C over 72 timer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks. Hvis præparatet ikke anvendes straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -måde, som normalt ikke bør overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Må ikke nedfryses.

Efter første åbning/fortynding:

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Fluconazol "B. Braun" 2 mg/ml findes i beholdere af lavdensitet-polyethylen (LDPE) med følgende indhold: 50 ml, 100 ml, 200 ml,
Pakningsstørrelser: 10, 20 eller 50 flasker

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Efter anvendelse kasseres flasken og evt. ubrugt indhold. Delvist brugte flasker må ikke tilsluttes igen.

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

Før brug skal opløsningen kontrolleres visuelt for synlige partikler eller misfarvning. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og uden partikler. Anvend ikke opløsningen, hvis flasken er beskadiget.

Forbind ikke flaskerne med hinanden. Dette kan resultere i luftemboli som følge af, at restluft fra den primære beholder trækkes op, før indgivelsen af væsken fra den anden flaske er fuldført.

Opløsningen bør indgives med sterilt udstyr og ved brug af aseptisk teknik. Udstyret bør skylles igennem med opløsningen for at forhindre luft i at komme ind i systemet.

Fluconazol "B. Braun" 2 mg/ml bør administreres intravenøst ved en infusionshastighed på højst 10 ml/min.

Fluconazol "B. Braun" 2 mg/ml er forligelig med følgende opløsninger:

- a) Glukose 200 mg/ml infusionsvæske, opløsning (hvis tilgængelig)
- b) Ringer infusionsvæske, opløsning
- c) Hartmanns, ringer-laktat-infusionsvæske, opløsning (hvis tilgængelig)
- d) Kaliumchloridopløsning, 20 mEq/l i glukose 50 mg/ml (hvis tilgængelig)
- e) Natriumbicarbonat 84 mg/ml (8,4%) infusionsvæske, opløsning (hvis tilgængelig)
- f) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning (hvis tilgængelig)
- g) Sterofundin ISO-infusionsvæske (hvis tilgængelig)

Fluconazol kan infunderes gennem et eksisterende drop med en af de ovenstående væsker. Selvom der ikke er set specifikke uforlideligheder, anbefales det ikke at blande fluconazol med andre lægemidler før infusion.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen

Postadresse:

34209 Melsungen
Tyskland

Repræsentant

B. Braun Medical A/S
Dirch Passers Allé 27, 3. sal
2000 Frederiksberg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

41844

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

10. marts 2009

Effective

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

24. august 2021

Effective