

## **PRODUKTRESUME**

**BEMÆRK:**

**DETTE ER DEN SPC, DER VAR BILAG TIL EUROPA-KOMMISSIONENS BESLUTNING VEDRØRENDE DENNE ARBITRERINGSSAG. TEKSTEN VAR GYLDIG PÅ DET TIDSPUNKT.**

**DEN BLIVER IKKE EFTERFØLGENDE VEDLIGEHOLDT ELLER OPDATERET AF EMEA OG REPRÆSENTERER DERFOR IKKE NØDVENDIGVIS DEN GÆLDENDE TEKST.**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Fluconazol Tiefenbacher 50 mg kapsel, hård  
Fluconazol Tiefenbacher 100 mg kapsel, hård  
Fluconazol Tiefenbacher 150 mg kapsel, hård  
Fluconazol Tiefenbacher 200 mg kapsel, hård

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver kapsel indeholder 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg fluconazole.  
For hjælpestoffer, se 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Kapsel, hård

Fluconazol 50 mg lyseblå/hvid kapsel, størrelse '4'  
Fluconazol 100 mg mørkeblå/hvid kapsel, størrelse '2'  
Fluconazol 150 mg lyseblå/lyseblå kapsel, størrelse '1'  
Fluconazol 200 mg violet/hvid kapsel, størrelse '0'

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Akut og tilbagevendende vaginal candidiasis, når systemisk behandling anses for passende.  
Svampeinfektioner på huden på grund af tinea corporis/cruris/dermatophytes identificeret ved direkte mikroskopi og/eller positiv dyrkning, og hvor systemisk behandling bør overvejes i overensstemmelse hermed.

Mucosal candidainfektion. Disse omfatter oropharyngeal, oesophageal, mucocutan og non-invasiv bronchopulmonar candidiasis og candiduria hos patienter med kompromitteret immunfunktion.

Systemisk candidiasis (candidaæmi, dissemineret dyb candidiasis, peritonitis) hos ikke-neutropene patienter.

Forebyggelse af dybsiddende candida infektioner (især *Candida albicans*) i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Akut cryptococcal meningitis hos voksne. Normale værter og patienter med AIDS, organtransplanterede eller andre grunde for immunsuppression kan behandles.

Fluconazol r kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling for at forebygge tilbagefald af cryptococcal sygdom hos patienter med AIDS.

Man bør tage officiel vejledning i passende brug af antifungal midler i betragtning. Ikke alle indikationer er gældende for pædiatriske patienter; se detaljer i 4.2 Dosering og indgivelsesmåde.

### **4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Den daglige dosis er afhængig af typen og sværhedsgraden af den fungale infektion. Behandling af infektioner, der kræver flergangsdosering, skal fortsætte, indtil kliniske parametre eller

laboratorieresultater viser, at den aktive svampeinfektion er gået tilbage. En utilstrækkelig behandlingsperiode kan lede til tilbagefald af den aktive infektion.

Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad og patienten med sygdommens kliniske status, kan intravenøs indgivelse blive nødvendig. Det er ikke nødvendigt at ændre den daglige dosis af fluconazol, når indgivelsesmåden ændres fra intravenøs til oral.

#### *Voksne:*

-Vaginal candidiasis: 150 mg som en enkelt dosis.

-Tinea corporis- cruris: 50 mg én gang dagligt eller 150 mg én gang ugentligt i 2-4 uger.

Virkningerne af denne dosis hos børn er ikke blevet undersøgt.

-Mucøs membranøs candidiasis:

Oropharyngeal candidiasis: Normal daglig dosis: 50 mg i 7-14 dage. Varigheden af behandlingen afhænger af det kliniske respons.

Oesophageal mucocutanøs, non-invasiv bronchopulmonær candidiasis og candiduria: Normal dosis er 50 mg dagligt i 14-30 dage.

I svære og særligt tilbagevendende tilfælde, kan dosis øges til 100 mg.

#### *Systemisk candidiasis:*

Sædvanligvis gives en enkelt 400 mg loading-dosis på dag 1, efterfulgt af 200 mg dagligt derefter.

Dosis kan øges til 400 mg én gang dagligt. Varigheden af behandlingen afhænger af de kliniske respons, men kan ofte være op til adskillige uger.

-Forebyggelse af candida infektioner hos neutropeniske patienter:

400 mg én gang dagligt. Profylakse med fluconazol bør indledes i tide inden fremkomsten af forventet neutropeni. Behandlingen bør fortsættes i 7 dage efter at neutrophiltællinger er øget til  $> 1 \times 10^9/l$ .

Cryptococcal meningitis hos immunsupprimerede patienter: Til infektioner med cryptococcal meningitis er den sædvanlige dosis 400 mg frn første dag, efterfulgt af 200-400 mg én gang dagligt.

Behandlingsvarigheden for cryptococinfektioner afhænger af det kliniske respons, men er sædvanligvis mindst 6-8 uger for cryptococcal meningitis.

Til forebyggelse af relapse af cryptococcal meningitis hos patienter med AIDS, kan fluconazol gives ved en daglig dosis på 100 – 200 mg.

Varigheden af vedligeholdelsesbehandling hos AIDS patienter bør være omhyggelig retfærdiggjort på grund af den øgede risiko for resistens overfor fluconazole.

#### ***Pædiatrisk anvendelse:***

Kapslerne passer klart ikke til børn yngre end 5-6 år, der ikke kan tage oral medicin.

Som med tilsvarende infektioner hos voksne, er varigheden af behandlingen baseret på det kliniske og mykologiske respons. Den maksimale daglige dosis på 400 mg bør ikke overskrides hos børn.

Fluconazol gives som en enkelt daglig dosis hver dag.

Fluconazol Tiefenbacher bør ikke anvendes til børn og unge under 16 år gamle, med undtagelse af tilfælde, hvor der ikke er noget behandlingsmæssigt alternativ, da virkning og sikkerhed ikke er blevet tilstrækkeligt vist.

-Mucøs membranøs candidiasis: Den anbefalede dosering af fluconazol er 3 mg/kg dagligt. En loading-dosis på 6 mg/kg kan anvendes på den første dag for at opnå steady state niveauet hurtigere.

-Systemisk candidiasis infektion: Anbefalede dosis er 6-12 mg/kg dagligt, afhængigt af sværhedsgraden af infektionen.

-Forebyggelse af candida infektioner hos neutropeniske børn: 3-12 mg/kg dagligt afhængigt af udstrækningen og varigheden af neutropenien (se voksendosering).

#### *Ældre:*

Patienter uden nedsat nyrefunktion får sædvanligvis normal dosering. Doseringen til patienter med nedsat nyrefunktion (creatinin clearance <50 ml/min.) findes nedenfor.

#### *Patienter (voksne og børn) med nedsat nyrefunktion:*

Fluconazol udskilles hovedsageligt uændret i urinen. Ingen ændring er påkrævet ved behandling med enkeltdosering. For patienter med nedsat nyrefunktion gives behandlingen med multiple doser på 50-400 mg indledningsvis, hvorefter den daglige dosis (afhængig af terapeutisk indikation) bør være baseret på følgende tabel:

| Creatinin clearance (ml/min.) | Procent af anbefalet dosis |
|-------------------------------|----------------------------|
| > 50                          | 100%                       |
| 11-50 (ingen dialyse)         | 50%                        |
| Regelmæssig dialyse           | 100% efter hver dialyse    |

#### *Indgivelsesmåde*

Ved oral brug synkes kapslerne hele, uafhængigt af fødeindtagelse.

### **4.3 Kontraindikationer**

Fluconazol bør ikke anvendes til patienter med kendt overfølsomhed overfor fluconazol, andre azol-derivater eller overfor nogen af hjælpestofferne.

Fluconazol bør ikke gives samtidig med lægemidler, hvor begge vides at forlænge QT-intervallet og bliver metaboliseret af CYP3A4, såsom cisaprid, astemizol, terfenadin, pimozid og quinidin. (se også punkt 4.5 „Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion“).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Svær hepatisk toksicitet, inklusive dødsfald, er blevet rapporteret i sjældne tilfælde, primært hos patienter liden de af alvorlige underliggende sygdomme. Der er ikke observeret tydeligt forhold mellem hepatotoksicitet og totale daglige dosis af fluconazol, behandlingsvarighed, patientens køn eller alder. Patienter, der udvikler unormale levertestværdier eller signifikante øgninger i oprindelig unormale niveauer under behandling, skal overvåges nøje. Fordelene ved behandlingen skal evalueres mod risikoen for udvikling af alvorlig leverskade, hvis behandlingen fortsættes hos patienter, hvis værdier for leverenzymen stiger under behandling med fluconazol. I de fleste tilfælde har levertoksicitet vært reversibel ved afbrydelse af behandlingen.

Nogle azoler har været forbundet med forlængelse af QT-intervallet. Sjældne tilfælde af Torsade de Pointes under behandling med fluconazol er blevet rapporteret. Skønt forbindelsen mellem fluconazol og QT-forlængelse ikkeer blevet formelt fastslået, bør fluconazol anvendes med forigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande, såsom:

- Medfødt eller dokumentere tilegnet QT-forlængelse
- Cardiomyopati, især når der er hjertesvigt tilstede
- Sinus bradycardi
- Eksisterende symptomatiske arytmier
- Samtidig medicinering ikke metaboliseret af CYP3A4, men kendt for at forlænge QT-intervallet (se afsnit 4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion).

Elektrolytforstyrrelser såsom hypokalæmi, hypomagnesæmi og hypocalcæmi bør rettes forud for indledning af fluconazolbehandling.

Halofantrin har vist sig at forlænge QT<sub>c</sub> ved den anbefalede terapeutiske dosis og er et substrat af CYP3A4. Den samtidige anvendelse af fluconazol og halofantrin anbefales ikke.

Patienter har sjældent udviklet eksfoliative, kutane reaktioner, såsom Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, under behandling med fluconazol. AIDS-patienter er mere udsatte for udviklingen af kraftige kutane reaktioner overfor mange lægemidler. Hvis der udvikler sig udslæt hos en patient behandlet for en overfladisk svampeinfektion, der menes at skyldes fluconazol, bør yderligere behandling med dette middel afbrydes. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, bør de nøje overvåges, og fluconazol afbrydes, hvis der udvikles bulløse læsioner eller erythema multiforme.

Anafylaktiske reaktioner er i sjældne tilfælde rapporteret (se 4.8 Bivirkninger).

Patienter med sjældne arvelige problemer med galaktoseintolerance, Lapp lactase mangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke tage denne medicin.

Dosis af fluconazol skal nedsættes, når creatinine clearance er under 50 ml/min (se 4.2 Dosering og indgivelsesmåde).

Hos kvinder i den fødedygtige alder, bør passende børnebegrænsende metoder tages under overvejelse i tilfælde af, at længerevarende behandling er indikeret (se afsnit 4.6. Graviditet og amning).

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

*De følgende kombinationer er kontraindikeret:*

Cisaprid (CYP3A4 substrat): Der har været rapporter om hjertetilfælde, inklusive torsades de pointes hos patienter, der fik fluconazol samtidig med cisaprid. Samtidig behandling med fluconazol og cisaprid er kontraindikeret.

Terfenadin (med doser på 400 mg fluconazol eller højere; CYP3A4 substrat): Grundet forekomsten af alvorlige kardielle dysrytmier sekundært til forlængelse af QTc-intervallet hos patienter i behandling med azolprodukter samtidig med terfenadin, er der blevet udført interaktionsundersøgelser. En undersøgelse med 200 mg fluconazol dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. En anden undersøgelse med 400 mg og 800 mg fluconazole dagligt viste, at fluconazol 400 mg eller mere dagligt signifikant øger plasmaniveauet for terfenadin, hvis de to lægemidler tages samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin og fluconazol doser på 400 mg eller mere er kontraindikeret. Ved fluconazoldoser under 400 mg, bør patienten nøje overvåges.

Astemizol (CYP3A4 substrat): Astemizoloverdoseringer har ledt til forlænget QT- interval og svær ventrikulær arytmi, torsades de pointes og hjertestop. Samtidig behandling med fluconazol og astemizol er kontraindikeret grundet potentialet for alvorlige, selv fatale, hjertevirkninger.

*Lægemidler, der påvirker metabolismen af fluconazol:*

Hydrochlorothiazide: I en farmakokinetisk interaktionsundersøgelse med raske frivillige, der samtidig fik fluconazol og multiple doser af hydrochlorothiazid, øgedes plasmakoncentrationerne af fluconazol med 40%. En virkning i den størrelsesorden skulle ikke give anledning til nogen ændring af fluconazoldosis hos patienter, der samtidig bliver behandlet med diuretika, selvom lægen bør være opmærksom på denne relation.

Rifampicin (CYP450 inducer): Samtidig indtagelse af fluconazol og rifampicin resulterede i en 25% reduktion af AUC og 20% kortere halveringstid for fluconazol. Øgning i dosering bør overvejes hos patienter, der samtidig får rifampicin.

*Virkning af fluconazol på metabolismen af andre lægemidler:*

Fluconazol er en potent hæmmer af cytochrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4. Udover de observerede/dokumenterede interaktioner angivet nedenfor, er der en risiko for øgede plasmakoncentrationer af andre lægemidler, der metaboliseres af CYP2C9 eller CYP3A4 (f.eks. ergot-alkaloider, quinidin), ved samtidig indgivelse med fluconazol. Der bør derfor altid udvises forsigtighed, når disse kombinationer anvendes, og patienterne bør omhyggeligt overvåges. Den

enzym-hæmmende virkning af fluconazol kan vedvare i 4-5 dage efter afslutning af fluconazolbehandling grundet den lange halveringstid for fluconazol.

Alfentanil (CYP3A4 substrat): Samtidig indtagelse af fluconazol 400 mg og alfentanil 20 µg/kg intravenøst hos raske frivillige øgede alfentanil AUC<sub>10</sub> cirk 2 gange og nedsatte clearance med 55%, sandsynligvis gennem hæmning af CYP3A4. Ved brug af disse kombinationer kan en dosisjustering være påkrævet.

Amitriptylin: Adskillige tilfælderapporter har beskrevet udviklingen af øgede koncentrationer af amitriptylin og tegn på tricyklisk toksitet, når amitriptylin blev anvendt i kombination med fluconazol. Samtidig indgivelse af fluconazol med nortriptylin, den aktive metabolit af amitriptylin, er blevet rapporteret at resultere i øgedeniveauer af nortriptylin. Grundet risikoen for amitriptylintoksitet, bør det tages under overvejelse at overvåge amitriptylinniveauer og foretage dosisjusteringer efter behov.

Antikoagulanter (CYP2C9 substrat): Samtidig indtagelse af fluconazol under warfarinbehandling har vist sig at forlænge protrombintiden op til to gange. Dette skyldes sandsynligvis en hæmning af warfarinmetabolismen via CYP2C9. Protrombintiden skal overvåges nøje hos patienter i behandling med coumarinderivater.

Benzodiazepiner (CYP3A4 substrat): Samtidig indtagelse af fluconazol 400 mg og midazolam 7,5 mg oralt øgede midazolam AUC og halveringstiden henholdsvis 3,7 gange og 2,2 gange. Fluconazol 100 mg dagligt givet samtidig med triazolam 0,25 mg oralt øgede triazolam AUC og halveringstiden henholdsvis 2,5 gange og 1,8 gange. Forstærkede og forlængede virkninger af triazolam er blevet observeret ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis det er nødvendigt at behandle patienter med et benzodiazepin samtidig med fluconazol, bør en reduktion i dosis af benzodiazepin tages under overvejelse, og patienterne bør følges nøje.

Calciumkanal-antagonister (CYP3A4 substrater): Visse dihydropyridin calciumkanal-antagonister, inklusive nifedipin, isradipin, nicardipin, amlodipin, og felodipin, bliver metaboliseret CYP3A4. Litteraturrapporter har dokumenteret væsentlig perifert ødem og/eller forhøjede serumkoncentrationer af calcium-antagonist under samtidig brug af itraconazol og felodipin, isradipin eller nifedipin. En interaktion kan forekomme også med fluconazol.

Celecoxib (CYP2C9 substrat): I en klinisk undersøgelse resulterede samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og celecoxib 200 mg i en 68% og 134% øgning i henholdsvis celecoxib C<sub>max</sub> og AUC. Interaktionen menes at skyldes hæmning af cytochrom P450 2C9 metabolismen af celecoxib. Halvering af dosis af Celecoxib anbefales til patienter, der samtidig bliver behandlet med fluconazol.

Cyclosporin (CYP 3A4 substrat): Klinisk signifikante interaktioner med cyclosporin er blevet påvist ved doser af fluconazol på 200 mg og højere. I en farmakokinetisk undersøgelse med nyretransplanterede patienter, der fik fluconazol 200 mg dagligt og cyclosporin 2,7 mg/kg/dag, var der en 1,8 gange øgning i cyclosporin AUC og en 55% nedgang i clearance. Det anbefales at følge cyclosporin plasmakoncentrationerne hos patienter i behandling med fluconazol.

Didanosin: Samtidig indgivelse af didanosin og fluconazol synes at være sikkert og har lille indvirken på didanosins farmakokinetik eller virkning. Det er imidlertid vigtigt at overvåge fluconazol respons. Det kan være en fordel at forskyde dosering af fluconazol til et tidspunkt forud for indgivelse af didanosin.

Halofantrin (CYP3A4 substrat): Stoffer, der hæmmer CYP3A4, leder til en hæmning af halofantrinmetabolismen.

HMG-CoA reductase-hæmmere (CYP2C9 eller CYP3A4 substrater): Risikoen for myopati er øget, når fluconazol gives samtidig med HMG-CoA reductase-hæmmere, der er metaboliseret via CYP3A4,

såsom atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, såsom fluvastatin. Op til 200% individuelle øgninger i arealet under kurven (AUC) af fluvastatin kan forekomme som et resultat af interaktionen mellem fluvastatin og fluconazol. Der kræves forsigtighed, hvis samtidig indgivelse af fluconazol og HMG-CoA reductase-hæmmere dømmes nødvendigt. Kombinationen kan kræve en dosisreduktion af HMG-CoA reductase-hæmmerne. Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på myopati eller rhabdomyolysis og creatin kinase (CK) niveauer. HMG-CoA bør afbrydes, hvis CK niveauer viser en markant øgning, eller hvis myopathy eller rhabdomyolysis diagnosticeres eller mistænkes.

Losartan (CYP2C9 substrat): Fluconazol hæmmer omdannelsen af losartan til den aktive metabolit (E-3174), der er ansvarlig for en stor del af angiotensin II receptor-antagonismen, der forekommer ved behandling med losartan. Samtidig behandling med fluconazol kan lede til øgede koncentrationer af losartan og nedsatte koncentrationer af den aktive metabolit. Det anbefales, at patienter, der får kombinationen, overvåges for fortsat kontrol af deres hypertension.

Orale svangerskabsforebyggende midler: To farmakokinetiske undersøgelser er blevet udført med et oralt svangerskabsforebyggende middel og multiple doseringer af fluconazol. 50 mg fluconazol øvede ingen indflydelse på nogen af hormonkoncentrationerne, men 200 mg dagligt øgede AUC for ethinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 og 24%. Det er derfor næppe sandsynligt, at multiple doseringer af fluconazol ved disse doseringer har en indflydelse på virkningen af det kombinerede orale svangerskabsforebyggende middel.

Fenytoin (CYP2C9 substrat): Indtagelse af fluconazol 200 mg samtidig med fenytoin 250 mg intravenøst øgede AUC for fenytoin med 75% og  $C_{min}$  med 128 %. Hvis det er nødvendigt at give begge substanser samtidigt, skal fenytoinkoncentrationen kontrolleres, og dosis af fenytoin justeres, for at undgå toksiske koncentrationer.

Prednison (CYP3A4 substrat): En modtager af et levertransplantat, der fik prednison, oplevede en Addisonian krise, da et tre-måneders forløb med fluconazol blev afbrudt. Seponeringen af fluconazol medførte sandsynligvis en øgning i CYP3A4 aktivitet, ledende til en øgning i nedbrydningen af prednison. Patienter, der får længerevarende behandling med fluconazol og prednison, bør følges tæt for tegn på adrenal insufficiens, når fluconazol seponeres.

Rifabutin (CYP3A4 substrat): Rapporter om interaktion ved administration af fluconazol samtidig med rifabutin er fremkommet, ledende til øgede serumniveauer af rifabutin. Uveitis hos patienter behandlet samtidigt med fluconazol og rifabutin er blevet rapporteret. Patienter, der får rifabutin og fluconazol samtidigt skal følges tæt.

Sulfonyl urea (CYP2C9 substrat): Det er blevet vist, at fluconazol forlænger plasma halveringstiden af samtidigt indgivet sulfonyl urea (chlorpropamid, glibenclamid, glipizid og tolbutamid) hos raske frivillige. Fluconazol og oral derivater af sulfonyl urea kan anvendes samtidigt til diabetikere, men man skal huske på muligheden for udvikling af hypoglycæmi, og blodsukkerniveauer skal følges tæt.

Tacrolimus og sirolimus (CYP3A4 substrater): Samtidig indtagelse af fluconazol og tacrolimus 0,15 mg/kg b.i.d. øgede tacrolimus  $C_{min}$  1,4 og 3,1 gange med doser af fluconazol på henholdsvis 100 mg og 200 mg. Renal toksicitet er blevet rapporteret hos patienter, der samtidig fik fluconazol og tacrolimus. Selvom der ikke er udført nogen interaktionsundersøgelser med fluconazol og sirolimus, kan der forventes en lignende interaktion som med tacrolimus. Patienter, der får tacrolimus eller sirolimus og fluconazole samtidigt, skal overvåges tæt for tacrolimus/sirolimus plasmaniveauer og toksicitet.

Theophyllin: Indtagelse af fluconazol 200 mg i 14 dage resulterede i 18% nedgang i middel plasma clearance af theophyllin. Patienter, der behandles med højer doser theophyllin eller med anden grund at være udsat for øget risiko for theophyllintoksicitet, bør observeres omhyggeligt under fluconazolbehandling, og theophyllindoseringen bør justeres om nødvendigt.

Trimetrexat: Fluconazol kan hæmme metabolismen af trimetrexat, ledende til øgede plasmakoncentrationer af trimetrexat. Hvis kombinationen ikke kan undgås, bør serumniveauer og toksicitet for trimetrexat nøje overvåges.

Zidovudin: Interaktionsundersøgelser viste øget zidovudine AUC med cirka 20% og 70%, ved samtidig indtagelse med henholdsvis fluconazol 200 mg eller 400 mg dagligt, formodentlig grundet hæmning af glucuronidationen. Patienter, der får denne kombination, skal kontrolleres for zidovudinrelaterede bivirkninger.

#### *Farmakodynamiske interaktioner*

Lægemidler, der forlænger QT interval: Rapporteret tilfælde indikerer, at fluconazol kan have potentiale til at inducere QT forlængelse, ledende til alvorlig hjerterytmie. Patienter, der samtidig behandles med fluconazol og andre stoffer, der forlænger QT-intervallet, bør omhyggeligt overvåges, da en additiv virkning ikke kan udelukkes.

Amphotericin B: In vitro og in vivo dyreundersøgelser har fundet antagonisme mellem amphotericin B og azolderivater. Virkningsmekanismen hos imidazoler er at hæmme ergosterolsyntese i fungale cellemembraner. Amphotericin B virker ved binding til steroler i cellemembranen og ændring af membranpermeabilitet. Kliniske virkninger af denne antagonisme er til dato ukendte, og en lignende virkning kan forekomme med amphotericin B cholesterylsulfatkompleks.

Interaktionsundersøgelser har vist, at der ikke forekommer nogen klinisk signifikant ændring i absorption af fluconazol med oral anvendelse sammen med føde, cimetidin, antacider og efter stråleterapi af hele kroppen i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

## **4.6 Graviditet og amning**

Data fra adskillige hundrede gravide kvinder behandlet med standarddoseringer (under 200 mg/dag) af fluconazol, givet som en enkelt eller gentagen dosis under det første trimester, indikerer ingen bivirkninger på føtus.

Der ere rapporter om multiple medfødte abnormaliteter (omfattende brachycephalia, øredysplasi, stor anterior fontanel, femoral bøjning og radio-humeral synostosis) hos børn, hvis mødre blev behandlet i 3 måneder eller længere med høje doser (400-800 mg/dag) fluconazole for coccidiodal mycosis. Forholdet mellem disse virkninger og fluconazol er uklart.

Undersøgelser på dyr har vist teratogene virkninger (se afsnit 5.3. Prækliniske sikkerhedsdata).

Fluconazol i standard doseringer og kortvarig behandling bør ikke bruges ived graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Fluconazol i høje doser og/eller i længerevarende regimer bør ikke anvendes under graviditet med undtagelse af livstruende infektioner.

Fluconazol passerer ind i brystmælken for at nå koncentrationer mindre end dem i plasma. Amning kan opretholdes efter enkeltgangs anvendelse af en standard dosis 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagen anvendelse eller højdosis af fluconazol.

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Fluconazol har ingen eller minimal indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Det bør imidlertid tages i betragtning ved kørsel med motorkøretøj eller betjene maskiner, at svimmelhed eller kramper fra tid til anden kan forekomme.

## **4.8 Bivirkninger**

De følgende behandlingsrelaterede bivirkninger blev rapporteret hos 4.048 patienter, der fik fluconazol i 7 eller flere dage under kliniske afprøvninger:

| Organ systemer                   | <i>Meget almindelig</i><br>>1/10 | <i>Almindelig</i><br>>1/100, <1/10                           | <i>Ualmindelig</i><br>>1/1.000, <1/100                                                               | <i>Sjælden</i><br>>1/10.000, <1/1.000                     | <i>Meget sjælden</i><br><1/10.000 |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Alment                           |                                  |                                                              | træthed, utilpashed, astheni, feber                                                                  |                                                           |                                   |
| Centrale og perifere nervesystem |                                  | hovedpine                                                    | kramper, svimmelhed, parestesia, tremor, vertigo                                                     |                                                           |                                   |
| Hud og vedhæng                   |                                  | hududslet                                                    | pruritus                                                                                             | eksfoliative hudlidelser<br><br>(Stevens-Johnson syndrom) |                                   |
| Gastrointestinalt                |                                  | kvalme og opkastning, abdominal smerte, diaré                | anorexi, forstoppelse, dyspepsi, flatulens                                                           |                                                           |                                   |
| Muskuloskeletal                  |                                  |                                                              | myalgi                                                                                               |                                                           |                                   |
| Autonome nervesystem             |                                  |                                                              | mundtørhed, øget sveden                                                                              |                                                           |                                   |
| Psykiatrisk                      |                                  |                                                              | insomnia, somnolens                                                                                  |                                                           |                                   |
| Lever- og galdesystem            |                                  | Klinisk signifikant øgning af AST, ALT og alkalisk fosfatase | cholestase, hepatocellular beskadigelse, gulsot<br><br>Klinisk signifikant øgning i total bilirubin, | hepatisk nekrose                                          |                                   |
| Særlige sanser                   |                                  |                                                              | smagsændring                                                                                         |                                                           |                                   |
| Hæmatopoietisk og lymfatisk      |                                  |                                                              | anæmi                                                                                                |                                                           |                                   |
| Immunologisk                     |                                  |                                                              |                                                                                                      | anafylakse                                                |                                   |

Kliniske bivirkninger blev rapporteret oftere hos HIV inficerede patienter (21%) end hos ikke-HIV inficerede patienter (13%). Mønstret for bivirkninger hos HIV-inficerede og ikke-HIV inficerede patienter var imidlertid det samme.

Derudover forekom følgende bivirkninger under tilstande, hvor en kausal forbindelse er usikker (f. eks åbne afprøvninger, under post-marketing erfaring):

| Organ systemer                   | <i>Meget almindelig</i><br>>1/10 | <i>Almindelig</i><br>>1/100,<br><1/10 | <i>Ualmindelig</i><br>1/1.000,<br>1/100 | <i>Sjælden</i><br>>1/10.000, <1/1.000                             | <i>Meget sjælden</i><br><1/10.000                                                                                 |
|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrale og perifere nervesystem |                                  |                                       |                                         | krampetrækninger                                                  |                                                                                                                   |
| Hud og vedhæng                   |                                  |                                       |                                         | alopecia                                                          | eksfoliative hudlidelser (Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse), erythema exudativum multiforme |
| Lever- og galdesystem            |                                  |                                       |                                         | leversvigt<br>hepatitis<br>hepatisk nekrose                       |                                                                                                                   |
| Immunologisk                     |                                  |                                       |                                         |                                                                   | anafylakse,<br>angioødem,<br>ansigtsødem og<br>pruritus                                                           |
| Hematopoietisk og lymfatisk      |                                  |                                       |                                         | leukopeni, inklusive neutropeni og agranulocytose, trombocytopeni |                                                                                                                   |
| Metabolisk                       |                                  |                                       |                                         | hypercholesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalæmi              |                                                                                                                   |

## 4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering er behandlingen symptomatisk med understøttende tiltag og gastrisk lavage, om nødvendigt. Fluconazol udskilles hovedsagelig i urinen. Forceret volumendiurese vil formodentlig øge elimineringshastigheden. Hæmodialyse i 3 timer nedsætter plasmaniveauerne med ca. 50%.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

#### *Farmakoterapeutisk gruppe*

Antimykotikum til systemisk brug, triazolderivater

ATC kode: J02AC01

Fluconazol er et triazolderivat med fungistatisk virkning, der specielt hæmmer syntesen af svampens ergosterol, som menes at lede til defekter i cellemembranen. Fluconazol er yderst specifik for fungale cytochrom P-450 enzymer. Doser af fluconazol 50 mg dagligt i 28 dage har ikke vist sig at have indflydelse på serumniveauer af testosteron hos mænd eller steroidkoncentration hos fertile kvinder. Applikationsspektret omfatter et antal patogener, inklusive *Candida albicans* og *non-Candida albicans species*, *Cryptococcus spp* og dermatophyter. *Candida krusei* er resistent overfor fluconazol. Fyrre procent af *Candida glabrata* er primært resistente overfor fluconazol. Infektioner på grund af *Aspergillus*-arter bør ikke behandles med fluconazol.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption: Fluconazol bliver godt absorberet efter oral indtagelse. Den absolutte biotilgængelighed er over 90 %. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig indtagelse af føde. Den maksimale fastende

plasmakoncentration nås 0,5 – 1,5 timer efter dosisindtagelse. 90% af steady-state niveauet nås 4-5 dage efter dosering én gang dagligt.

Plasmakoncentration er proportional med dosis. Efter administration af 200 mg fluconazole, er  $C_{\max}$  omkring 4,6 mg/l og plasmakoncentrationer ved steady-state efter 15 dage er omkring 10 mg/l. Efter administration af 400 mg fluconazol, er  $C_{\max}$  omkring 9 mg/l og plasmakoncentrationer ved steady-state efter 15 dage er omkring 18 mg/l.

Indtagelse af en dobbelt dosis på dag 1 resulterer i plasmakoncentrationer på ca. 90% af steady-state på dag 2.

Fordeling: Fordelingsvolumen svarer til totale legemsvæske. Proteinbindingen i plasma er lav (11-12%).

Koncentrationen i spyt svarer til plasmakoncentrationen. Hos patienter med fungal meningitis er koncentrationen af fluconazol i cerebrospinalvæsken ca. 80% af den korresponderende plasmakoncentration.

I stratum corneum, epidermis-dermis og i eksokrin sved når højere koncentrationer af fluconazol sammenlignet med dem i serum. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 150 mg en gang om ugen, var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum efter 2 doser 23,4 µg/g, og 7 dage efter den anden dosis var den stadig 7,1 µg/g.

Elimination: Fluconazol udskilles hovedsagelig renalt. Ca. 80% af den indtagne dosis udskilles i urinen i ikke-metaboliseret form. Fluconazol clearance er proportional med creatinine clearance.

Cirkulerende metabolitter er ikke blevet påvist.

Halveringstiden i plasma er cirka 30 timer.

Børn eliminerer fluconazol hurtigere end voksne gør. Halveringstiden hos børn og unge på 5-15 år er mellem 15,2-17,6 timer.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data fra konventionelle undersøgelser af gentagen dosis/almen toksicitet, genotoksicitet eller carcinogenicitet indikerer ingen speciel fare for mennesker, der ikke allerede er taget i betragtning i andre dele af produktresuméet.

I undersøgelser af reproduktionstoksicitet hos rotter, blev der rapporteret en øget incidens af hydronefrose og forlængelse af nyrepelvis, og embryonal letalitet var forøget. En øgning i anatomiske variationer og forsinket ossifikation blev bemærket, såvel som forlænget fødsel og dystocia. I undersøgelser af reproduktionstoksicitet hos kaniner blev aborter registreret.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Liste over hjælpestoffer

*Kapslernes indhold:*

majsstivelse  
colloidal vandfrit silica  
natriumlaurilsulfat  
magnesiumstearat.

*Kapslens skal:*

gelatine  
patentblå V (E131)  
titaniumdioxid (E171)  
200 mg kapsler indeholder også azorubin (E122).

*Trykfarve:*  
*50 mg kapsler:*  
shellak  
kulsort E153

*100 mg og 200 mg kapsler:*  
shellac  
kulsort E153 (kun sort farve)  
titaniumdioxid E171 (kun hvid farve)

*150 mg kapsler:*  
shellac  
kulsort E153 (kun sort farve)  
erythrosin E127 (kun blå farve)  
brilliant blue E133 (kun blå farve)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke gældende.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved over 25 °C. Opbevares i den originale beholder.

## **6.5 Emballage (art og indhold)**

Kapslerne er pakkede i PVC/PVdC/aluminumsfolie blistere.

*Pakningsstørrelser:*

*Fremstilling*  
50 mg kapsler: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 og 100 kapsler  
100 mg kapsler: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 og 100 kapsler  
150 mg kapsler: 1, 2, 4, 6, 10 og 20 kapsler.  
200 mg kapsler: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 og 100 kapsler.

Muligvis vil ikke alle pakningsstørrelser blive markedsført.

## **6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering (samt bortskaffelse)**

Ingen specielle krav.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)  
Van-der-Smissen-Str. 1  
D-22067 Hamburg  
Tyskland

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER**
- 9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
- 10. DATO FOR REVISION AF TEKSTEN**