



PRODUKTRESUMÉ

for

Diflucan, pulver til oral suspension

0. D.SP.NR.
6667

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Diflucan

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml rekonstitueret suspension indeholder 10 mg fluconazol
Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: 0,58 g saccharose, 1,13 mg natrium og 2,38 mg natriumbenzoat pr. ml rekonstitueret suspension.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til oral suspension.

Hvidt til off-white pulver til oral suspension, der efter rekonstitution giver en hvid til off-white suspension med appelsinsmag.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Diflucan er indiceret til nedenstående svampeinfektioner (se pkt. 5.1).

Diflucan er indiceret til voksne til behandling af:

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

Diflucan er indiceret profylaktisk hos voksne:

- Mod tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recediv.
- Mod tilbagefald af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos patienter med hiv, som har høj risiko for recediv.
- For at reducere incidensen af tilbagefald af vaginal candidiasis (4 eller flere episoder om året).
- 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)).

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

Diflucan anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis samt til forebyggelse af svampeinfektioner hos immunsupprimerede patienter. Diflucan kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til at forebygge tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recediv (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 indgivelsesmåde

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 doser: 200-400 mg én gang 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 recediv.	200 mg én gang dagligt	På ubestemt tid med en daglig dosis på 200 mg
Kokcidioidomykose		200-400 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 doser: 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: 100-200 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: 100-200 mg én gang dagligt.	14-30 dage (indtil øsofageal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Candiduri	200-400 mg én gang dagligt	7-21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg én gang dagligt	14 dage
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50-100 mg én gang dagligt	Op til 28 dage. Længere afhængigt af både infektionens sværhedsgrad og underliggende immunsuppression / infektion.
Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med hiv, der har høj risiko for tilbagefald	- Orofaryngeal candidiasis	100-200 mg én gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression
	- Øsofageal candidiasis	100-200 mg én gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.
Genital candidiasis	- Akut vaginal candidiasis - Candidal balanitis	150 mg	Enkeltdosis
	- Behandling af og profylaktisk mod tilbagevendende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder pr. år)	150 mg hver 3. dag i alt 3 gange (dag 1, 4 og 7) efterfulgt af 150 mg én gang ugentligt som vedligeholdelsesdosis	Vedligeholdelsesdosis: 6 måneder.

Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>candida</i> -infektioner	150 mg én gang om ugen eller 50 mg én gang dagligt	2-4 uger, ved <i>tinea pedis</i> kan op til 6 ugers behandling være nødvendig.
	- <i>tinea versicolor</i>	300-400 mg én gang om ugen	1-3 uger
		50 mg én gang dagligt	2-4 uger
	- <i>tinea unguinum</i> (onykomykose)	150 mg én gang om ugen	Behandlingen skal fortsættes, indtil den inficerede negl er erstattet (ikke inficeret negl groet ud). Det kan tage 3-6 måneder for en fingernegl at gro ud på ny og 6-12 måneder for en tånegl. Væksthastigheden har dog betydelig individuel variation og aldersvariation. Efter en succesfuld behandling af langvarige kroniske infektioner kan neglen af og til forblive beskadiget.
Profylakse ved candida-infektioner hos patienter med langvarig neutropeni		200-400 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 neutrofil-tallet er nået $>1.000/\text{mm}^3$.

Særlige patientgrupper

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Diflucan udskilles fortrinsvist i urinen som et 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:

<i>Kreatininclearance (ml/min)</i>	<i>Procent af anbefalet dosis</i>
> 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 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. Diflucan gives som én enkelt daglig dosis.

Til børn med nedsat nyrefunktion, se dosering under ”Nedsat nyrefunktion”. Fluconazols farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos børn med 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	Anbefaling
Mukøs candidiasis	Initialdosis: 6 mg/kg Efterfølgende doser: 3 mg/kg én gang dagligt	Initialdosis kan gives den første dag for hurtigere at opnå steady state niveau.
- Invasiv candidiasis - Kryptokokmeningitis	Dosis: 6-12 mg/kg én gang dagligt	Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad.
- Vedligeholdelses-behandling til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recidiv	Dosis: 6 mg/kg én gang dagligt	Afhængigt af sygdommens sværhedsgrad.
- Profylakse ved <i>Candida</i> hos immunsupprimerede patienter	Dosis: 3-12 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 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.

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

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

Administration

Diflucan kan administreres enten oralt (kapsler og pulver til oral suspension) eller ved intravenøs infusion (infusionsvæske, opløsning). 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.

Diflucan kan tages med eller uden mad.

Lægen bør ordinere den mest hensigtsmæssige lægemiddelform og styrke i forhold til alder, vægt og dosis. Kapselformuleringen er ikke beregnet til anvendelse hos spædbørn og småbørn. Der findes orale, flydende formuleringer af fluconazol, som egner sig bedre til denne population.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet inden administration, se pkt. 6.6. Den rekonstituerede suspension er en hvid til off-white suspension med appelsinsmag.

For dosisomregning fra mg/ml til ml/kg kropsvægt for pulver til oral suspension til børn, se pkt. 6.6.

Til voksne skal dosis beregnes i ml og administreres i henhold til den anbefalede dosis i mg og lægemiddelstyrke.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for fluconazol, 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 Diflucan 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 af CYP3A4 som fx cisaprid, astemizol, pimoizid, 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

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 Diflucan 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 histoplasmosse. Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Nyresystemet

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

Binyrebarkinsufficiens

Ketoconazol er kendt for at forårsage binyrebarkinsufficiens, og dette kan i sjældne tilfælde også ses ved brug af fluconazol. Binyrebarkinsufficiens relateret til samtidig behandling med prednison, se pkt. 4.5.

Lever og galdeveje

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Diflucan 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. Fluconazol forårsager forlængelse af QT-intervallet ved at hæmme den korrigerende kaliumstrøm (I_{Kr}). 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 Diflucan. Disse rapporter omfatter alvorligt syge patienter med flere sammenblandede risikofaktorer, som strukturel hjertesygdom, elektrolytforstyrrelser og samtidig brug af anden medicin. Patienter med hypokaliæmi og fremskreden hjertesvigt har øget risiko for livstruende tilfælde af ventrikulære arytmier og *torsades de pointes*.

Diflucan 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. 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).

CYP-isoenzymmer

Fluconazol er en moderat CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en stærk CYP2C19-hæmmer. Patienter, der får Diflucan 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).

Hjælpestoffer

Diflucan indeholder saccharose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Doser på 10 ml indeholder 5,5 g sukker eller mere. Dette skal der tages hensyn til, hos patienter med diabetes. Lægemidlet kan skade tænderne, hvis det anvendes i mere end 2 uger.

Diflucan indeholder natriumbenzoat. 60 ml flasken indeholder 83 mg natriumbenzoat pr. flaske hvilket svarer til 2,38 mg/ml. 175 ml flasken indeholder 238 mg natriumbenzoat pr. flaske hvilket svarer til 2,38 mg/ml.

Natriumbenzoat kan øge gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til 4 uger).

Efter rekonstitution indeholder Diflucan 1,13 mg natrium pr. ml, svarende til 4,5 % 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 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. Ét forsøg med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere 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 behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozid-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* 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 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 kardiotoxicitet (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 øge 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 virkning 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 samtidig med fluconazol og rifampicin.

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

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en moderat hæmmer af CYP-isoenzymene 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 følges nøje. Den enzymhæmmende effekt 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 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 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 af coumarin-typen eller indanedion samtidig med fluconazol. Dosisjustering af antikoagulantia kan blive 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 stigning i serum-carbamazepin på ca. 30 %. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan blive nødvendig afhængigt af koncentration/målinger/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 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 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 rapporteret 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 overvåges 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 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 rabdomyolyse, og kreatinkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehæmmere bør seponeres, hvis der ses markant stigning i kreatinkinase, eller hvis myopati/rabdomyolyse diagnosticeres eller mistænkes.

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 (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-koncentrationen.

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

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

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 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.

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

Non-steroidale 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 metabolisme 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 *case*rapport, 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 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 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 (fx fluconazol). Derfor anbefales det at nedsætte tofacitinib-dosen til 5 mg dagligt, når tofacitinib administreres samtidigt med disse lægemidler.

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 effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Baseret på en *case*rapport 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 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) henholdsvis 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 85 % og 75 % 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.

Ivacaftor: Samtidig administration af ivacaftor, en cystisk fibrose transmembran konduktans regulator (CFTR) potentiator, forhøjede eksponeringen over for ivacaftor 3 gange, og eksponeringen over for M1 1,9 gange. En reduktion af ivacaftor-dosis til 150 mg én gang dagligt anbefales til patienter, der samtidig behandles med moderate CYP3A-hæmmere, herunder fluconazol og erythromycin.

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.

Der har været rapporter om multiple medfødte abnormiteter (herunder brakycefali, øredysplasi, stor forreste fontanelle, femoral bøjning og radio-humeral synostose) hos spædbørn, hvis mødre var blevet behandlet i mindst 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.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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 udviklingsmæssige og sundhedsmæssige fordele ved amning bør overvejes sammen med moderens kliniske behov for Diflucan og eventuelle mulige bivirkninger på det ammede barn fra Diflucan eller fra moderens underliggende sygdom.

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

Ikke mærkning.

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

4.8 Bivirkninger

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

Følgende bivirkninger er set ved behandling med Diflucan med følgende hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $\leq 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $\leq 1/1.000$); meget sjældent ($\leq 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi
	Sjældent	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Sjældent	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjældent	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Søvnighed, insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Kramper, paræstesier, svimmelhed, smagsforstyrrelse
	Sjældent	Tremor
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Sjældent	Torsades de pointes (se pkt 4.4), QT-forlængelse (se pkt.4.4)
Mave-tarmkanalen	Almindelig	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, kvalme
	Ikke almindelig	Obstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) (se pkt. 4.4), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsot (se pkt. 4.4), forhøjet bilirubin (se pkt. 4.4)
	Sjældent	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	Almindelig	Udslæt (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Lægemiddeludslæt* (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, øget svedtendens
	Sjælden	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
	Ikke kendt	Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed, utilpashed, asteni, feber

*herunder *fixed drug eruption*.

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

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

4.9 Overdosering

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

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

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

4.10 Udlevering

B.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

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

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Fluconazol er et triazol-antimykotikum. Den primære virkemekanisme 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 effekt. 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 effekt på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsforsøg 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* viser et bredt følsomhedsspektrum, hvorimod *C. krusei* er resistent 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/farmakodynamisk forhold

Der er i dyreforsøg set korrelation mellem mindste hæmmende koncentration (MIC)-værdier 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 for behandling af oral candidiasis og i mindre grad candidæmi. Ligeledes kureres i mindre grad infektioner forårsaget af stammer med en højere fluconazol-MIC.

Resistensmekanisme(r)

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

Der har været rapporter om tilfælde af superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte ifølge deres natur ikke er følsomme for fluconazol (fx *Candida krusei*).

Sådanne tilfælde kan kræve behandling med et andet svampemiddel.

Grænseværdier (i henhold til EUCAST)

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 *Candida*-arter (EUCAST fluconazol rational document (2007)-version 2). Disse er blevet delt 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 arts-relaterede breakpoints for de arter, som hyppigst er forbundet med infektion hos mennesker. Disse breakpoints er angivet i tabellen nedenfor:

Antimykotikum	Species-relaterede breakpoints (S≤/R>)					Non-species-relaterede breakpoints ^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 = Non-species-relaterede 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 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

Det 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 svampemeningit er koncentrationen af fluconazol i cerebrospinalvæsken ca. 80 % af den tilsvarende plasmakoncentration.

I stratum corneum, epidermis-dermis og i 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 var 4,05 µg/g i raske negle og 1,8 µg/g i syge negle efter 150 mg 1 gang ugentligt i 4 måneder. 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 moderat hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol er også en stærk hæmmer af isozym CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles 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 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 Diflucan. Den gennemsnitlige koncentration af fluconazol, der blev påvist i modermælk, var ca. 98 % af de koncentrationer, der sås i moderens plasma. Den gennemsnitlige maksimale koncentration i modermælk var 2,6 mg/l 5,2 timer efter dosering. Den estimerede daglige dosis af fluconazol fra modermælk hos spædbørn (forudsat en gennemsnitligt indtagelse af modermælk på 150 ml/kg/dag) baseret på den gennemsnitlige maksimale koncentration i mælk er 0,39 mg/kg/dag, hvilket er ca. 40 % af den anbefalede dosis til spædbørn (< 2 uger) eller 13 % af den anbefalede dosis til spædbørn mod mukøs candidiasis.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet 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 38 µg·t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og distributionsvolumen var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter indgift af en enkelt dosis fandtes en højere plasma-halveringstid på ca.

24 timer. Denne er sammenlignelig med plasma-halveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 3 mg/kg i.v. til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Distributionsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske 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 undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner à 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg·t/ml (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. Distributionsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470 ml/kg) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1.184 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 forsøg 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 time, 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 i 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 forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste 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. 27 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.

Fødsels 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

Saccharose

Silica, kolloid vandfri

Titandioxid (E171)

Xanthangummi (E415)

Natriumcitrat (E331)

Citronsyre, vandfri (E330)

Natriumbenzoat (E211)

Naturlig orangesmag (indeholder appelsinolie og maltodextrin).

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

Pulver til oral suspension: 3 år.

Rekonstitueret suspension: 28 dage.

Brugsfærdig suspension: Skal opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til oral suspension 10 mg/ml:

Opbevares ved temperaturer under 25°C. Hold flasken tæt tillukket.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En 60 ml eller en 175 ml højdensitetspolyethylen (HDPE) flaske med enten børnesikret plastiklåg eller et aluminiumskruelåg, der indeholder et hvidt til off-white pulver til oral suspension, der efter rekonstitution giver en hvid til off-white suspension med appelsinsmag.

Diflucan 10 mg/ml pulver til oral suspension:

En 60 ml flaske, der indeholder 24,4 g pulver til oral suspension. Efter rekonstitution er volumen af suspensionen 35 ml.

En 175 ml flaske, der indeholder 67,1 g pulver til oral suspension. Efter rekonstitution er volumen af suspensionen 100 ml.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

60 ml flasken leveres med en 5 ml gradueret oral doseringsprøjte med en tryk-ind-flaskeadaptor . Den orale doseringsprøjte har en graduering på 0,2 ml

175 ml flasken leveres med et målebæger og en 5 ml gradueret oral doseringsprøjte med en tryk.ind-flaskeadaptor.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner om rekonstitution:

Den rekonstituerede suspension er hvid til off-white med appelsinsmag.

Pulver til oral suspension 10 mg/ml i en 60 ml flaske: 35 ml suspension efter rekonstitution

1. Bank på flasken for at løsne pulveret.
2. Tilsæt en lille mængde almindeligt vand og omryst flasken grundigt. Tilsæt vand op til markeringen (➔) på flasken (dette svarer til at tilsætte 24 ml vand).
3. Ryst grundigt i 1-2 minutter for at få en homogen suspension.
4. Efter rekonstitution er der et brugbart volumen på 35 ml.
5. Noter udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskens etiket (holdbarheden for den rekonstituerede suspension er 28 dage).

Pulver til oral suspension 10 mg/ml i en 175 ml flaske: 100 ml suspension efter rekonstitution:

1. Bank på flasken for at løsne pulveret.
2. Tilsæt en lille mængde almindeligt vand og omryst flasken grundigt. Tilsæt vand op til markeringen (➔) på flasken (dette svarer til at tilsætte 66 ml vand).
3. Ryst grundigt i 1-2 minutter for at få en homogen suspension.
4. Efter rekonstitution er der et brugbart volumen på 100 ml.
5. Noter udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskens etiket (holdbarheden for den rekonstituerede suspension er 28 dage).

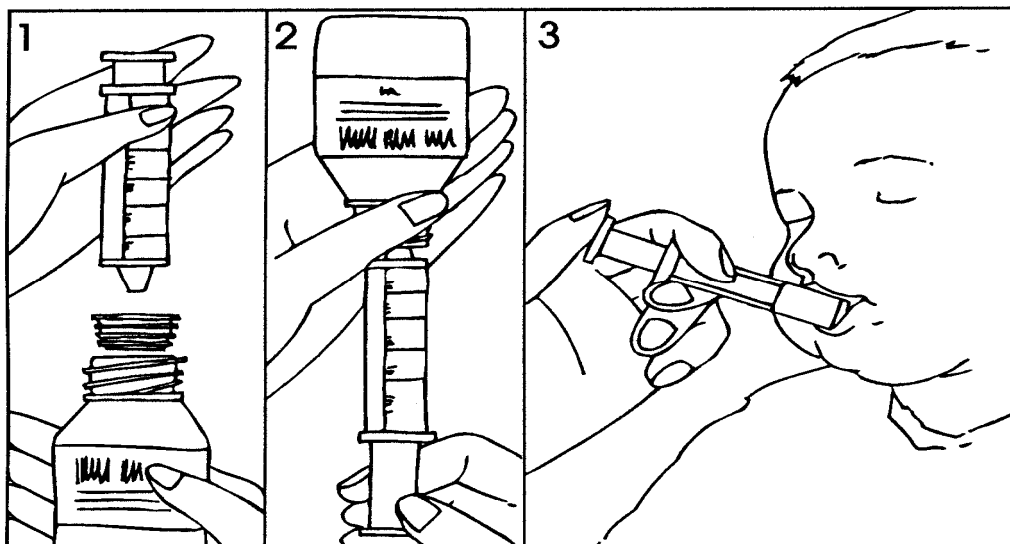
Brugsanvisning:

Ryst den lukkede flaske med den rekonstituerede suspension inden brug.

Instruktion til anvendelse af oral doseringsprøjte: Ryst den færdige suspension grundigt.

1. Åbn flasken (sikkerhedslåg).
2. Sæt den orale doseringsprøjte med flaskeadaptor i flasken (billede 1).
3. Vend flasken på hovedet med den orale doseringsprøjte siddende fast og træk den ordinerede mængde suspension ud af flasken (billede 2). Den orale doseringsprøjte er gradueret i ml. Den maksimale dosis på 400 mg bør ikke overskrides til børn (se pkt. 4.2).
4. Fjern den orale doseringsprøjte fra flasken.

5. Medicinen skal gives direkte i munden med den orale doseringssprøjte. Patienten skal forblive oprejst under administration. Placer spidsen af den orale doseringssprøjte mod indersiden af kinden, og indgiv suspension langsomt i patientens mund (billede 3).
6. Vask den orale doseringssprøjte grundigt.
7. Luk flasken med sikkerhedslåget. Flaskeadaptoren skal forblive på flaskehalsen.



Dosisomregning fra mg/ml til ml/kg kropsvægt for pulver til oral suspension til børn:

Diflucan 10 mg/ml pulver til oral suspension.

Til børn bør dosis for Diflucan pulver til oral suspension beregnes så nøjagtig som muligt i henhold til følgende formel:

$$\text{Dosis i ml/dag} = \frac{\text{barnets vægt (kg)} * \text{ordineret dosis (mg/kg)}}{\text{lægemiddelstyrke (mg/ml)}}$$

Den orale doseringssprøjte har en graduering på 0,2 ml. Derfor rundes enten op eller ned til nærmeste graduering på den orale doseringssprøjte, efter mængden er beregnet ud fra vægt og ordineret dosis.

Eksempel: Et barn som vejer 11 kg og får ordineret Diflucan 3 mg/kg/dag, skal have 33 mg/dag som svarer til 3,3 ml 10 mg/ml oral suspension. Denne dosis skal rundes op til 3,4 ml, som er den nærmeste graduering på den orale doseringssprøjte for at opnå den fulde dosis.

Maksimal dosis på 400 mg dagligt bør ikke overskrides i den pædiatriske population (se tabel*). Diflucan 10 mg/ml pulver til oral suspension anbefales ikke til doser > 15,0 ml (se tabel med doser markeret med grå). Når dosis overstiger 15,0 ml anbefales det at anvende Diflucan 40 mg/ml pulver til oral suspension.

Tablet med eksempler på doser

Vægt kg	Dosis (svarende til dosis i ml/dag)		
	3 mg/kg/dag	6 mg/kg/dag	12 mg/kg/dag
3 kg	1,0 ml	1,8 ml	3,6 ml
5 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
7.5 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
10 kg	3,0 ml	6,0 ml	12,0 ml
12.5 kg	3,8 ml	7,6 ml	15,0 ml
15 kg	4,6 ml	9,0 ml	18,0 ml
20 kg	6,0 ml	12,0 ml	24,0 ml
25 kg	7,6 ml	15,0 ml	30,0 ml
30 kg	9,0 ml	18,0 ml	36,0 ml
35 kg	10,6 ml	21,0 ml	40,0 ml*
40 kg	12,0 ml	24,0 ml	40,0 ml*
45 kg	13,6 ml	27,0 ml	40,0 ml*

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

Al ikke anvendt suspension skal kasseres 28 dage efter rekonstitution.

- 7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
14254
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
30. maj 1988
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
24. september 2019