

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Candizol 50 mg, 150 mg og 200 mg hylki, hörð.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur virka efnið fluconazolium INN 50 mg, 150 mg eða 200 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 50 mg tafla inniheldur 41 mg af laktósaeinhýdrati.

Hver 150 mg tafla inniheldur 123 mg af laktósaeinhýdrati.

Hver 200 mg tafla inniheldur 164 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hylki, hart.

Útlit:

Hylki 50 mg: Hvít og fölblá hylki sem innihalda hvítt duft.

Hylki 150 mg: Hvít hylki sem innihalda hvítt duft.

Hylki 200 mg: Hvít og blá hylki sem innihalda hvítt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð má hefja áður en niðurstöður ræktana og annarra rannsókna liggja fyrir en síðan skal aðlaga meðferðina til samræmis við niðurstöður þegar þær eru komnar. Um næma sýkla, sjá nánar kafla 5.1.

Sýkingar af völdum sætumyglu (Cryptococcosis): Mengisbólga af völdum sætumyglu og sýkingar af völdum sætumyglu annars staðar í líkamanum (t.d. í lungum og húð). Meðhöndla má ónæmisbælda sjúklinga af völdum alnæmis, líffæraígræðslu eða af öðrum orsökum sem og aðra sjúklinga. Flúkónazol er notað sem viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu sýkinga af völdum sætumyglu hjá sjúklingum með alnæmi.

Candidasýkingar: Candidasýkingar í slímhúðum, þar með taldar candidasýkingar í munnholi, vélinda, yfirborðsýkingar í lungnaberkjum, candidasýking í þvagfærum, candidasýkingar í húð og candidasýking í munni með sárum af völdum gervitanna. Meðhöndla má ónæmisbælda sjúklinga sem og aðra sjúklinga. Til að fyrirbyggja endurvakningu á candidasýkingu í munni og koki hjá sjúklingum með alnæmi. Candidasýkingar á kynfærum. Bráðar eða endurteknar candidasýkingar í fæðingarvegi og fyrirbyggjandi til að draga úr tíðni endurvakningar candidasýkingar í fæðingarvegi (3 eða fleiri tilvik á ári). Húfubólga (candidal balanitis). Candidablóðsýkingar, dreifðar candidasýkingar og aðrar ífarandi candidasýkingar, þar á meðal sýkingar í lífhimnu, hjartabeli, augum, lungum og þvagfærum. Lyfið má gefa sjúklingum á gjörgæslu sem eru næmari fyrir candidasýkingum svo sem sjúklingum með illkynja sjúkdóma sem eru á krabbameinslyfjameðferð eða fá ónæmisbælandi lyf. Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma sem er hætt við að fá sveppasýkingu í kjölfar lyfja- eða geislameðferðar.

Húðsveppasýkingar (dermatomycosis) þar á meðal við fótvepp (tinea pedis), búksvepp (tinea corporis), klofsvepp (tinea cruris), litbrigðamyglu (tinea versicolor), naglsvepp (tinea unguium) (kartneglur (onychomycosis)) og candida sýkingar í húð.

Börn:

Candizol má ekki nota við snoðsveppasýkingu í hörundi eða hári (tinea capitis)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ákvarða á daglegan skammt flúkónazóls með hliðsjón af eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Í flestum tilvikum nægir að gefa einn skammt við candidasýkingu í fæðingarvegi. Meðhöndlun við þeim gerðum sýkinga sem þurfa fjölskammta meðferð, skal haldið áfram þar til klínísk viðmiðunareinkenni eða niðurstöður úr rannsóknum sýna að virk sveppasýking er ekki lengur fyrir hendi. Of stutt meðferð getur leitt til endurtekningar virkrar sýkingar. Sjúklingar með alnæmi og mengisbólgu af völdum sætummyglu (cryptococcosis) eða endurteknar candidasýkingar í munni og koki, þarfnast venjulega viðhaldsmeðferðar til að fyrirbyggja endurvakningu.

Skammtastærðir handa fullorðnum:

Candidasýkingu í fæðingarvegi á að meðhöndla með einum 150 mg skammti af flúkónazóli til inntöku.

Venjulegur skammtur við mengisbólgu af völdum sætummyglu (cryptococcosis) og við sýkingum af völdum sætummyglu annars staðar í líkamanum, er 400 mg fyrsta daginn og síðan 200-400 mg á dag, í einum skammti. Lengd meðferðar við sýkingum af völdum sætummyglu er háð klínískri svörun og svörun samkvæmt rannsóknarniðurstöðum, en er venjulega að minnsta kosti 6-8 vikur við mengisbólgu af völdum sætummyglu.

Til að fyrirbyggja endurvakningu mengisbólgu af völdum sætummyglu hjá sjúklingum með alnæmi, eftir að sjúklingurinn hefur fengið nægilega langa frummeðferð, má gefa flúkónazól ótímabundið í daglegum 200 mg skömmtum.

Venjulegur skammtur við candidasýkingu í blóði, dreifðri candidasýkingu og öðrum ífarandi candidasýkingum, er 400 mg fyrsta daginn og síðan 200 mg á dag. Auka má skammtinn í 400 mg á dag, háð klínískri svörun. Lengd meðferðar er háð klínískri svörun.

Venjulegur skammtur við candidasýkingu í munni og koki er 50-100 mg daglega í 7-14 daga.

Venjulegur virkur skammtur við öðrum slímhúðarsýkingum af völdum candida, að undanskildum candidasýkingum í kynfærum [sjá hér á eftir] (t.d. vélindabólga, yfirborðssýkingar (non-invasive) í lungnaberkjum, candidasýking í þvagfærum, candidasýking í húð-slímhúð o.s.frv.) er 50 til 100 mg daglega í 14-30 daga.

Ráðlagður skammtur af flúkónazóli til fyrirbyggjandi meðhöndlunar við candidasýkingu er 50 til 100 mg einu sinni á dag, háð því hve hætt sjúklingnum er við að fá sveppasýkingu. Hjá sjúklingum sem mikil hætta er á að fá altæka (systemic) sýkingu, t.d. sjúklingar sem gert er ráð fyrir að verði fyrir mikilli eða langvarandi daufkyrningafæð, er ráðlagður dagsskammtur 400 mg einu sinni á dag. Byrja ætti meðhöndlun með flúkónazóli nokkrum dögum áður en gert er ráð fyrir að daufkyrningafæð bresti á og halda á meðhöndlun áfram í 7 daga eftir að fjöldi daufkyrninga er orðinn meiri en 1.000 frumur í mm³.

Ráðlagður skammtur við húðsýkingum, þar á meðal við fótssvepp (tinea pedis), búksvepp (tinea corporis), klofsvepp (tinea cruris) og candidasýkingum, er 150 mg einu sinni í viku eða 50 mg einu sinni á dag. Meðferðarlengd er venjulega 2 til 4 vikur en fótssvepp getur þurft að meðhöndla í allt að 6 vikur.

Ráðlagður skammtur við litbrigðamyglu (tinea versicolor) er 50 mg einu sinni á dag í 2-4 vikur.

Ráðlagður skammtur við naglsvepp (tinea unguium) er 150 mg einu sinni í viku. Halda á meðferð áfram þar til sýkta nöglin er vaxin fram (ósýkt nögl komin í staðinn). Nývöxtur fingurnaglar tekur venjulega 3 til 6 mánuði og nývöxtur tánaglar tekur venjulega 6 til 12 mánuði. Hins vegar getur vaxtarhraðinn verið mjög breytilegur, háð einstaklingnum og aldri. Að lokinni árangursríkri meðferð við viðvarandi (chronic) sýkingum sem staðið hafa í langan tíma, haldast neglur stundum litáðar.

Aldraðir:

Sé nýrnastarfsemi ekki skert á að gefa venjulega ráðlagða skammta.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:

Flúkónazól skilst að mestu leyti óumbreytt út í þvagi. Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem einungis er gefinn einn skammtur einu sinni.

Sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eiga að fá fjölskammtameðferð með flúkónazóli er ráðlagt að taka 50-400 mg hleðsluskammt í upphafi meðferðar en síðan skal aðlaga skammta með tilliti til kreatínúthreinsunar viðkomandi sjúklunga á eftirfarandi hátt.

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Hlutfall ráðlagðs skammts
>50	100%
<50 (ekki himnuskilun)	50%
Regluleg himnuskilun	100% eftir hverja himnuskilun

Börn:

Líkt og gildir um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum byggist meðferðarlengd á klínískri svörun og svörun samkvæmt rannsóknaniðurstöðum. Candizol á að gefa sem einn skammt á sólarhring.

Varðandi skammta handa börnum með skerta nýrnastarfsemi, sjá í kaflanum: „Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi“.

Börn eldri en 4 vikna:

Ráðlagður skammtur flúkónazóls til meðferðar á slímhúðarsýkingum af völdum candida er 3 mg/kg á sólarhring. Gefa má 6 mg/kg hleðsluskammt fyrsta sólarhringinn til að ná fyrir stöðugri blóðþéttni.

Ráðlagður skammtur til meðferðar á altækri (systemic) candidasýkingu og sýkingu af völdum sætumyglu er 6-12 mg/kg á sólarhring, háð alvarleika sjúkdómsins.

Til að fyrirbyggja sveppasýkingar hjá sjúklingum með skerta ónæmissvörun, sem talið er að geti fengið sveppasýkingu vegna daufkyrningafæðar í kjölfar lyfjameðferðar með frumudrepandi lyfjum eða geislameðferðar, skal hver skammtur vera 3-12 mg/kg á sólarhring, háð því hve mikil og langvarandi áunna daufkyrningafæðin er (sjá skammta fyrir fullorðna).

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á sólarhring.

Börn 4 vikna og yngri:

Útskilnaður flúkónazóls er hægur hjá nýburum. Á fyrstu tveimur vikum eftir fæðingu má gefa sömu skammta í mg/kg eins og hjá eldri börnum, en á 72 klst. fresti.

Á 3. til 4. viku eftir fæðingu á að gefa sömu skammta á 48 klst. fresti. Aðeins eru til fáar lyfjahvarfaniðurstöður sem styðja þessa skammtagjöf hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Fyrstu 2 vikur nýburans skulu skammtar ekki að vera stærri en 12 mg/kg á 72 klst. fresti. Á milli 3. og 4. viku nýburans skulu skammtar ekki að vera stærri en 12 mg/kg á 48 klst. fresti.

Lyfhrif flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.

Ekki þarf að breyta skammtastærðum þegar skipt er frá lyfjagjöf í æð yfir í inntöku, eða öfugt.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir flúkónazóli, öðrum azólasamböndum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má meðhöndla sjúklunga með terfenadíni samtímis fjölskammtameðferð með flúkónazóli í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við

fjölskammtameðferð. Samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins, þar með talið cisapríð, astemizól, pímozíd og quinidín er fráþending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við notkun flúkónazóls hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Flúkónazól tengist í örfáum tilvikum alvarlegum eiturverkunum á lifur, þar á meðal dauða, einkum hjá sjúklingum, sem hafa verið með alvarlegan undirleggjandi sjúkdóm. Engin augljós tengsl virðast vera á milli flúkónazóltengdrar eiturverkunar á lifur og heildarsólarhringskammts, meðferðarlengdar, kyns eða aldurs sjúklings. Í flestum tilvikum hafa eiturverkanir á lifur gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazóli stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegri lifrarskemmda. Hætta á flúkónazólmeðferð ef fram koma klínísk merki eða einkenni um lifrarsjúkdóma, sem gætu verið af völdum flúkónazóls.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar orðið fyrir skinnflögnun (exfoliative cutaneous reactions) á borð við Stevens-Johnson heilkenni og drepri í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) við meðferð með flúkónazóli. Alnæmissjúklingum er hættara en öðrum við að fá alvarlega húðkvilla af völdum ýmissa lyfja. Komi fram útbrot, sem talin eru geta stafað frá flúkónazóli, hjá sjúklingi sem er verið að meðhöndla við yfirborðssveppasýkingum (superficial) skal hætta meðferð með þessu lyfi. Komi fram útbrot hjá sjúklingum með ífarandi (invasive) / óstaðbundna (systemic) sveppasýkingu skal fylgjast náið með þeim og hætta flúkónazólmeðferð ef fram koma blöðrukenndar vefjaskemmdir eða regnbogaróðasótt (erythema multiforme).

Fylgjast skal náið með sjúklingnum sem eru á samtímis meðferð með flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á sólarhring ásamt terfenadíni (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Eins og á við um önnur azólasambönd hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá bráðaofnæmi.

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu á QT-bils. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bils og „Torsade de Pointes“ hjá sjúklingum í meðferð með flúkónazóli. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á saltjafnvægi og áhrifa vegna samtímis notkunar annarra lyfja.

Gæta skal varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum.

Gæta skal varúðar við gjöf flúkónazóls hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Flúkónazól er öflugur CYP2C9 hemill og meðalöflugur CYP3A4 hemill. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá flúkónazól samtímis lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan stuðul og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Lyfið inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja er fráþending:

Císapríð

Greint hefur verið frá atburðum tengdum hjarta, þar á meðal „Torsade de pointes“ hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samtímis císapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli

gefið einu sinni á sólarhring samtímis cisapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jök marktækt plasmabéttni cisapríðs og lengingu á QT-bili. Samtímis gjöf cisapríðs er frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.3).

Terfenadín

Framkvæmdar hafa verið milliverkanarannsóknir þar sem greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum (dysrhythmias) í kjölfar lengingar á QTc bili hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með sveppalyfi af flokki azóla samtímis terfenadíni. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annari rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli einu sinni á sólarhring kom í ljós að daglegir flúkónazól skammtar sem eru 400 mg eða stærri auka verulega þéttni terfenadíns í plasma. Samtímis notkun terfenadíns og flúkónazóls í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri, er frábending (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samtímis flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizól

Samtímis meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Aukning plasmabéttni astemizóls getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsade de Pointes“. Ekki má nota flúkónazól samtímis astemizóli.

Pímózíð

Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð flúkónazóls og pímózíðs valdið hömlun á umbroti pímózíðs. Aukning á plasmabéttni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsade de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis pímózíði.

Ekki er mælt með samtímis notkun eftirfarandi lyfja:

Erytrómýcín

Við samtímis notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsade de Pointes“) og þar með skyndidauða. Forðast skal samtímis notkun.

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaaðlögunar:

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

Hýdróklórtíazíð

Í rannsókn á milliverkunum á lyfjahvörfum jókst plasmabéttni flúkónazóls um 40% í heilbrigðum einstaklingum sem fengu samtímis endurtekna hýdróklórtíazíðskammta auk flúkónazóls. Enda þótt áhrifin séu af þessari stærðargráðu er ekki nauðsynlegt að breyta flúkónazólmeðferð hjá sjúklingum, sem eru samtímis í meðferð með þvagræsilyfjum, en læknar skulu þó hafa þessa milliverkum í huga.

Rífampicín

Samtímis meðferð með flúkónazóli og rífampicíni veldur 25% minnkun á AUC og 20% styttri helmingunartíma flúkónazóls. Íhuga skal skammtaaukningu flúkónazóls hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með flúkónazóli og rífampicíni.

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur sértækur hemill cýtókróm P450 (CYP)-isóensíms 2C9 og hamlar í meðallagi mikið CYP3A4. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar er hættu á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 við samtímis gjöf með flúkónazóli. Því skal gæta varúðar og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga. Vegna langs helmingunartíma flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

Alfentaníl

Í einni rannsókn sást minnkaður útskilnaður og dreifingarrúmmál ásamt lengingu af helmingunartíma ($T_{1/2}$) alfentaníls við samtímis meðferð með flúkónazóli. Mögulegur verkunarmáti er hömlun flúkónazóls á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

Amitriptylín, nortriptylín

Flúkónazól eykur verkun amitriptylíns og nortriptylíns. 5-nortriptylín og/eða S-amitriptylín í sermi má hugsanlega mæla við upphaf samsettrar meðferðar og eftir eina viku. Aðlaga skal skammta amitriptylíns/nortriptylíns ef nauðsyn krefur.

Amfótericín B

Við samtímis notkun flúkónazóls og amfótericíns B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum komu fram eftirfarandi niðurstöður: Lítil samleggjandi verkun á sveppasýkingu við útbreidda (systemic) sýkingu með *C. Albicans*, engin milliverkun við innankúpusýkingu með *Cryptococcus neoformans* og andverkun (antagonism) milli þessara tveggja lyfja við útbreidda sýkingu með *A. fumigatus*.

Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki kunn.

Segavarnarlyf

Í milliverkanarannsókn jók flúkónazól prótrómbíntíma (12%) eftir gjöf warfaríns hjá heilbrigðum karlmönnum. Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samtímis warfaríni. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarín-gerð. Nauðsynlegt getur verið að minnka warfarín skammta.

Azitrómýcín

Í opinni, slembiraðaðri þriggja leiða-víxlrannsókn hjá 18 heilbrigðum einstaklingum var metið hvort stakur 1200 mg skammtur af azitrómýcíninu hefði áhrif á lyfjahvörf 800 mg stakskammts af flúkónazóli til inntöku og einnig áhrif flúkónazóls á lyfjahvörf azitrómýcíns. Engin marktæk lyfjahvarfamilliverkun var á milli flúkónazóls og azitrómýcíns.

Benzódíazepín (stuttverkandi)

Eftir gjöf mídazolams til inntöku, olli flúkónazól mikilvægri aukningu á þéttni mídazolams ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Þessi áhrif á mídazolam virðast vera meiri þegar flúkónazól er tekið inn en þegar flúkónazól er gefið í bláæð. Ef samtímis meðferð með benzódíazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzódíazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

Flúkónazól eykur AUC tríazolams (stakskammtur) um u.þ.b. 50%, C_{max} um 20-32% og lengir helmingunartíma um 25-50% vegna hömlunar umbrots tríazolams. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga tríazolam skammta.

Karbamazepín

Flúkónazól hamlar umbroti karbamazepíns og komið hefur fram u.þ.b. 30% aukning á karbamazepíni í sermi. Hætta er á að eiturverkanir af völdum karbamazepíns geti komið fram. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta karbamazepíns, háð þéttmælingum/verkun.

Kalsíumgangablokkar

Sumir díhýdrópýridín kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, amlóðipín og felóðipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið almenna útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirliti með aukaverkunum.

Celecoxíþ

Við samtímis meðferð með flúkónazóli (200 mg á sólarhring) og celecoxíþi (200 mg) eykst C_{max} celecoxíþs um 68% og AUC um 134%. Nauðsynlegt getur verið að nota aðeins helming celecoxíþ skammtsins við samtímis meðferð með flúkónazóli.

Ciklósporín

Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC ciklósporíns. Nota má ciklósporín og flúkónazól samtímis ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttnimælingu.

Cýclófosfamíð

Samtímis meðferð cýclófosfamíðs og flúkónazóls hefur í för með sér aukningu bílírúbíns og kreatíníns í sermi. Nota má lyfin samtímis með auknu eftirliti vegna hættu á aukningu bílírúbíns og kreatíníns í sermi.

Fentanýl

Greint hefur verið frá einu dauðsfalli í tengslum við hugsanlega milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Metið var að sjúklingurinn hefði látist vegna fentanýleitrunar. Í slembiraðaðri víxlrannsókn hjá 12 heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar.

Halofantrín

Flúkónazól getur aukið plasmáþéttni halofantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4.

HMG-CoA redúktasahemill

Aukin hætta er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu við samtímis notkun flúkónazóls og HMG-CoA redúktasahemils, sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, þar með talið atorvastatín og simvastatín, eða fyrir tilstilli CYP2C9, þar með talið flúvastatín. Ef samtímis meðferð er nauðsynleg, skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til einkenna vöðvakvilla og ráðvökvalýsu og fylgjast vel með kreatínínkínasa gildum. Hætta skal meðferð með HMG-CoA redúktasahemli ef fram kemur marktæk aukning á kreatínínkínasa, eða grunur eða staðfest vitneskja er um vöðvakvilla/ráðvökvalýsu.

Lósartan

Flúkónazól hamlar umbroti lósartans í virka umbrotsefni þess (E-3174), sem er ábyrgt fyrir stærstum hluta gagnverkur angíótensín-II-viðtakablokkans, sem verður við meðferð með lósartan. Fylgjast skal reglulega með blóðþrýstingi sjúklinga.

Metadón

Flúkónazól getur aukið þéttni metadóns í sermi. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga metadón skammta.

Bólqueyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID)

Við samhliða meðferð með flúkónazóli jókst C_{max} fyrir flúrbiprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbiprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafraðilega virka handhverfu [S-(+)-íþúprófen], þegar flúkónazól var gefið samtímis óljósvirku (racemic) íþúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íþúprófens eingöngu.

Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað sérstaklega getur flúkónazól hugsanlega aukið almenna útsetningu annarra NSAID, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 (t.d. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diklófenak). Mælt er með tíðu eftirliti með aukaverkunum og eiturverkunum tengdum NSAID. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga NSAID skammta.

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram, hvorki á gildum hormóna né flúkónazóls þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC etínýlestradíóls um 40% og levónorgestrels um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflana.

Fenýtóín

Flúkónazól hamlar umbroti fenýtóíns í lifur. Við samtímis meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóíngildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóíns.

Prednisón

Hjá sjúklingi sem hafði farið í lifrarígræðslu og var á prednisón meðferð, kom fram bráð nýrnahettubarkarbilun þegar þriggja mánaða meðferð með flúkónazóli var hætt. Þegar flúkónazól meðferðinni var hætt orsakaði það líklega aukna CYP3A4 verkun, sem hafði í för með sér aukin umbrot prednisóns. Fylgjast skal náið með sjúklingum í langtíma meðferð með flúkónazóli og prednisóni, með tilliti til nýrnahettubarkarbilunar, þegar meðferð með flúkónazóli er hætt.

Rífabútín

Flúkónazól eykur þéttni rífabútíns í sermi, sem leiðir til allt að 80% aukningar AUC rífabútíns. Greint hefur verið frá æðahjúpsbólgu (uveitis) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með flúkónazóli samtímis rífabútíni. Við samsetta meðferð er mælt með auknu eftirliti með eiturverkunum af völdum rífabútíns.

Sakvínavír

Flúkónazól eykur AUC sakvínavírs um u.þ.b. 50%, C_{max} um u.þ.b. 55% og minnkar úthreinsun sakvínavírs um u.þ.b. 50% vegna hömlunar umbrota sakvínavírs fyrir tilstilli CYP3A4 í lifur og hömlunar P-glycópóteins. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

Sírólímus

Flúkónazól eykur plasmabéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbrotum sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glycópóteins. Nota má sírólímus og flúkónazól samtímis með því að aðlaga skammta sírólímuss, háð verkun/ þéttimælingum.

Súlfónýlúreasambönd

Komið hefur í ljós hjá heilbrigðum þátttakendum í rannsóknum að flúkónazól eykur helmingunartíma í sermi við samtímis notkun súlfónýlúreasambanda til inntöku (t.d. klóróprópamíð, glíbenklamíð, glipizíð, tolbutamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

Takrólímus

Flúkónazól getur aukið þéttni takrólímus til inntöku í sermi, allt að 5-falt vegna hömlunar umbrots takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Ef takrólímus er gefið í bláæð verða engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum. Hækkað takrólímus-gildi tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, til samræmis við takrólímusþéttni.

Teófýllín

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu á milliverkunum, lækkaði meðalplasmaúthreinsun teófýllíns um 18% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin í 14 sólarhringa. Við samtímis meðferð með flúkónazóli skal fylgjast með einkennum teófýllíneitrunar hjá sjúklingum, sem nota stóra teófýllínsskammta eða eru að öðru leyti í aukinni hættu á að fá teófýllíneitrun. Aðlaga skal meðferð komi fram einkenni um eitrun.

Vinka alkalóíðar

Þrátt fyrir að hafa ekki verið rannsakað, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmagildi vinka alkalóíða (t.d. vincristin og vinblastin) og leitt til eiturverkunar á nýru, hugsanlega vegna hamlandi verkunar á CYP3A4.

A-vítamín

Byggt á skýrslu um einn sjúkling sem fékk meðferð samtímis með all-trans-retinoic sýru (afbrigði A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má A-vítamín og flúkónazól samtímis ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Zídóvúdín

Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 85% og AUC um 75%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns sem er gefið um munn um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um

u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samtímis. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdín-tengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdín skömmtum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa sýnt, að ekki verður klínískt marktæk breyting á frásogi flúkónazóls, þegar það er tekið inn samtímis fæðu, címetidíni eða sýrubindandi lyfjum eða eftir geislun (irradiation) alls líkamans í tengslum við beinmergsígræðslu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga:

Gögn varðandi nokkur hundruð þungaðar konur sem fengu meðferð með hefðbundnum skammti af flúkónazóli (<200 mg/sólarhring), gefið sem staksskammtur eða endurteknir skammtar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, sýndu engin skaðleg áhrif á fóstur.

Greint hefur verið frá fjölda fæðingargalla hjá ungabörnum mæðra sem meðhöndlaðar voru við þekjumyglu í 3 mánuði eða lengur, með háum flúkónazól skömmtum (400-800 mg/sólarhring). Tengsl flúkónazóls við þessi tilvik eru óljós.

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3).

Ekki má gefa flúkónazól á meðgöngu, nema sjúklingurinn sé með alvarlega eða hugsanlega lífshættulega sveppasýkingu og ef ávinningur fyrir móðurina vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf:

Brjóstagjöf er ekki ráðlögð þar sem flúkónazól skilst út í brjóstamjólki í þéttni sem svarar til plasmáþéttni.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna aukaverkana (sundl og flog) getur Candizol haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Flúkónazól þolist almennt vel.

Hjá sumum sjúklingum, einkum þeim sem eru með alvægan undirliggjandi sjúkdóm svo sem alnæmi og krabbamein hefur við meðferð með flúkónazóli og svipuðum lyfjum verið greint frá breytingum á niðurstöðum nýrna- og blóðrannsóknna ásamt óeðlilegri lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4.), en klínískt mikilvægi og tengsl við meðferð hefur ekki verið staðfest.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð með flúkónazóli í eftirfarandi tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ og $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ og $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($\geq 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkar	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar	Kyrningahrap, hvítfrumafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð.
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi.

Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Blóðkalíumlækkun.
	Mjög sjaldgæfar	Of há gildi þríglýseríða í blóði, of há gildi kólesteróls í blóði.
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Svefnleysi, syfja.
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur.
	Sjaldgæfar	Krampar, sundl, náladofi, bragðskynsbreytingar.
	Mjög sjaldgæfar	Skjálfti.
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi.
Hjarta	Mjög sjaldgæfar	Torsade de Pointes, lenging á QT-bili.
Meltingarfæri	Algengar	Kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst.
	Sjaldgæfar	Meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.
Lifur og gall	Algengar	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (ALAT), hækkuð gildi aspartate amínótransferasa (ASAT), hækkuð gildi alkalísks fosfatasa.
	Sjaldgæfar	Gallteppa, gula, hækkuð gildi bílírúbíns.
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabílun, lifrarfrumudrep, lifrabólga, lifrarfrumuskemmdir.
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot.
	Sjaldgæfar	Kláði, ofsakláði, aukin svitamyndun, lyfjaútbrot.
	Mjög sjaldgæfar	Eitrunardrep í húðþekju, Steven-Johnsons heilkenni, bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulos), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlos.
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Vöðvaþrautir.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Þreyta, vanlíðan, slen, hiti.

Börn:

Tíðni aukaverkana og afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum eru sambærilegar tíðni aukaverkana hjá fullorðnum.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun með flúkónazóli og samtímis frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisyki.

Við ofskömmun er meðferð við einkennum (ráðstafanir varðandi stuðningsmeðferð og ef nauðsyn krefur magaskolun) nægjanleg.

Flúkónazól skilst að mestu út með þvagi. Með því að auka þvagrúmmál er hugsanlega hægt að auka útskilnaðarhraðann. Blóðskilun í 3 klst. lækkar plasmabættni um u.þ.b. 50%.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf – tríazólafleiður, ATC flokkur: J 02 A C 01

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Lyfið er öflugur og sértækur hemill á sterólmyndun í sveppum. Með því að hindra ergósterólframleiðslu leiðir flúkónazól til skemmda í frumuvegg sveppsins. Flúkónazól var virkt í ýmsum tilraunalíkönum sem byggjast á sveppum sem sýkja dýr. Lyfið hefur lítil áhrif á mannafrumur. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn tækifærissveppasýkingum (opportunistic mycoses) svo sem sýkingum af völdum *Candida spp.*, þ.m.t., óstaðbundnar candidasýkingar í ónæmisbældum dýrum, sýkingum af völdum *Cryptococcus neoformans*, þ.m.t. innankúpusýkingar, sýkingum af völdum *Microsporium spp.* og af völdum *Trichophyton spp.* Flúkónazól er einnig virkt í tilraunadýrum á landlægar sveppasýkingar, þ.m.t. sýkingar af völdum *Blastomyces dermatitides*, *Coccidioides immitis*, þ.m.t., innankúpusýkingar og sýkingar af völdum *Histoplasma capsulatum* bæði hjá dýrum með heilbriggt ónæmiskerfi og hjá ónæmisbældum dýrum. *Candida krusei* eru ónæmar fyrir flúkónazóli sem og 15% af *Candida glabrata*. Flúkónazól er mjög sértækt fyrir cýtókróm P-450 háðum ensímum í sveppum. Gjöf 50 mg af flúkónazóli daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í blóði hjá karlmönnum né sterapéttni hjá konum á barneignaraldri. 200-400 mg af flúkónazóli á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við fenazón sýna að 50 mg skammtar af flúkónazóli hafa ekki áhrif á umbrot fenazóns.

Verkun flúkónazóls á snoðsveppasýkingu í hörundi eða hári (tinea capitis) hefur verið rannsökuð í 2 slemibiröðuðum, samanburðarrannsóknum hjá alls 878 sjúklingum þar sem flúkónazól var borið saman við gríseófulvín. Flúkónazól 6 mg/kg/daglega í 6 vikur var ekki betra en gríseófulvín 11 mg/kg/daglega í 6 vikur. Samanlagt árangurshlutfall við 6 vikur var lágt (flúkónazól við 6 vikur: 18,3%; flúkónazól við 3 vikur: 14,7%; gríseófulvín: 17,7%) í öllum meðferðarhópum. Þessar niðurstöður eru ekki í ósamræmi við horfur varðandi snoðsveppasýkingar í hörundi eða hári, án meðferðar.

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð flúkónazóls eru eins hvort sem það er gefið í bláæð eða til inntöku.

Frásög:

Flúkónazól frásogast vel eftir inntöku. Blóðþéttni (og aðgengi) er yfir 90% af þeim gildum sem nást við gjöf í bláæð. Samtímis neysla fæðu hefur ekki áhrif á frásög lyfsins eftir inntöku þess.

Hámarksþéttni í blóði næst eftir 0,5-1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga og er helmingunartími í

plasma þá um 30 klst. Plasmapéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Stöðug blóðpéttni næst að 90% eftir töku eins skammts daglega í 4-5 daga.

Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta sólarhringi) sem er tvöfaldur venjulegur sólarhringsskammtur næst plasmapéttni sem er um 90% af stöðugri plasmapéttni strax á öðrum degi.

Dreifing:

Dreifingarrúmmálið er um það bil jafnt vatnsmagni líkamans. Próteinbinding í plasma er lítil (11-12%).

Flúkónazól dreifist um allan vökvafasa líkamans. Péttni í munnvatni er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er péttni flúkónazóls í heila-mænuvökva um 80% af plasmapéttni.

Í hornhimnu, hornlagi húðar og í svita næst flúkónazólpéttni sem er hærri en péttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornhimnu. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var péttni flúkónazóls í hornhimnu 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var péttnin enn 7,1 µg/g.

Péttni flúkónazóls í nöglum eftir fjögurra mánaða meðferð með 150 mg skammti af flúkónazóli vikulega var 4,05 µg/g í heilbrigðum nöglum og 1,8 µg/g í sýktum nöglum. Flúkónazól var enn mælanlegt í nöglum 6 mánuðum eftir að meðferð var hætt.

Brotthvarf:

Lyfið skilst að mestu út um nýru. Um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn skilst út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun.

Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

Langur helmingunartími brotthvarfs úr plasma er grundvöllur stakskammtsmeðferðar við candidasýkingu í fæðingarvegi og einum skammti á dag eða einum skammti í viku við öðrum ábendingum.

Lyfjahvörf hjá börnum:

Lagt var mat á lyfjahvarfaniðurstöður hjá 113 börnum í fimm rannsóknum; 2 stakskammta rannsóknum, 2 fjölskammta rannsóknum og 1 rannsókn hjá fyrirburum. Niðurstöður úr 1 rannsókn var ekki hægt að túlka vegna breytinga á samsetningu lyfsins á meðan á rannsókninni stóð. Frekari upplýsingar voru fáanlegar við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt, eftir „compassionate use“ rannsókn.

Eftir gjöf 2-8 mg/kg af flúkónazóli hjá börnum á aldrinum 9 mánaða til 15 ára var AUC (µg.klst./ml) u.þ.b. 38 fyrir hverja 1 mg/kg skammtaæiningu. Meðal-helmingunartími brotthvarfs flúkónazóls úr plasma var á bilinu 15 og 18 klst. og dreifingarrúmmálið var u.þ.b. 880 ml/kg eftir endurtekna skammta. Eftir gjöf stakskammts kom fram lengri meðal-helmingunartími brotthvarfs flúkónazóls úr plasma, u.þ.b. 24 klst. Þetta getur samsvarað meðal-helmingunartíma brotthvarfs flúkónazóls úr plasma eftir eina gjöf af 3 mg/kg í bláæð hjá 11 daga – 11 mánaða gömlum börnum. Dreifingarrúmmál hjá þessum aldurshópi var u.þ.b. 950 ml/kg.

Reynsla af flúkónazóli hjá nýburum er takmörkuð við lyfjahvarfarannsóknir hjá fyrirburum. Meðal aldur við fyrsta skammt var 24 klst. (breidd 9-36 klst.) og meðal fæðingarþyngd var 0,9 kg (breidd 0,75-1,10 kg) hjá 12 fyrirburum eftir meðgöngu að meðaltali í u.þ.b. 28 vikur. Sjö sjúklingar luku rannsókninni. Gefin voru að hámarki fimm 6 mg/kg skammtar af flúkónazóli með innrennsli í bláæð á 72 klst. fresti. Meðal helmingunartími var 74 klst. (breidd 44-185 klst.) á 1. degi og minnkaði með tímanum í að meðaltali 53 klst. (breidd 30-131 klst.) á 7. degi og 47 klst. (breidd 27-68 klst.) á 13. degi. AUC var 271 µg.klst./ml (breidd 173-385 µg.klst./ml) á 1. degi og jókst í að meðaltali 490 µg.klst./ml (breidd 292-734 µg.klst./ml) á 7. degi og minnkaði í að meðaltali 360 (breidd 167-566 µg.klst./ml) á 13. degi. Dreifingarrúmmál var 1183 ml/kg (breidd 1070-1470 ml/kg) á 1. degi og jókst með tíma í að meðaltali 1184 ml/kg (breidd 510-2130 ml/kg) á 7. degi og 1328 ml/kg (breidd 1040-1680 ml/kg) á 13. degi.

5.3. Forklínískar upplýsingar

Sjá kafla 5.1 Lyfhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Forhleypt maíssterkja
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða
Gelatín
Títantvíoxíð (E171).

50 mg hylki:
Auk þess:
Indígókarmín (E 132)

200 mg hylki:
Auk þess:
Indígókarmín (E132)
Járnoxíð (gult og svart) (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við herbergishita (15-30°C).

6.5 Gerð íláts og innihald

Hylki 50 mg: 7 stk. (glas); 30 stk. (glas).
Hylki 150 mg: 1 stk. (glas); 2 stk. (glas); 4 stk. (glas).
Hylki 200 mg: 30 stk. (glas).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfirði
Sími 550 3300

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

50 mg: MTnr. 950074 (IS)
150 mg: MTnr. 950075 (IS)
200 mg: MTnr. 950076 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfi: 02.09.1998
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4.10.2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

4. október 2011.