BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Anmärkning: Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version som är giltig vid tiden för kommissionens beslut.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna, i samråd, med referensmedlemsstaten, att uppdatera produktinformationen som erfoderligt. Därför representerar denna produktresumé, märkning och bipacksedel inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 150 mg hårda kapslar

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 150 mg flukonazol.

Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller också 149,12 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Den hårda gelatinkapseln har en turkosblå stomme och en turkosblå hätta med texten ”Pfizer” och koden ”FLU-150” i svart tryck. Kapseln har storlek 1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diflucan är avsett för behandling av följande svampinfektioner hos vuxna (se avsnitt 5.1).

- Akut vaginal candidiasis när lokal behandling inte är lämplig.
- Candidabalanit när lokal behandling inte är lämplig.

Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektiösa terapin justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Engångsdos 150 mg.

Speciella patientgrupper

Äldre
Om det inte finns tecken på nedsatt njurfunktion bör de normala dosrekommendationerna följas.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Flukonazol utsöndras huvudsakligen i urinen i oförändrad aktiv form. Inga justeringar behövs vid behandling med engångsdos.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Det finns begränsad data från patienter med nedsatt leverfunktion, därför bör flukonazol ges med försiktighet till patienter med störningar i leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för genital candidiasis hos den pediatriska populationen har inte fastställts. Tillgängliga data för andra pediatriska indikationer beskrivs i avsnitt 4.8. Om behandling är absolut nödvändig hos ungdomar (från 12 till 17 år) ska doseringen vara samma som vuxendoseringen.

Administreringssätt
Kapslarna måste sväljas hela och kan, men behöver inte tas i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får Diflucan i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer baserat på resultat av en interaktionsstudie med upprepade doser. Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin och erytromycin, är kontraindicerad för patienter som får flukonazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Renala systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hepatobiliära systemet
Diflucan har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall, huvudsakligen hos patienter med allvarliga, underliggande medicinska tillstånd. Bland de flukonazolassocierade fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna. Levertoxicitet på grund av flukonazol har vanligen varit reversibel då man upphört med behandlingen.

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada. Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med Diflucan omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet
Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG. Mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Diflucan efter lanseringen av läkemedlet. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet.

Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd. Samtidig administrering med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin
Halofantrin har visat sig förlänga QT_c-intervallet vid den rekommenderade terapeutiska dosen och är ett substrat av CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Dermatologiska reaktioner
Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot många läkemedel. Om patienter som behandlas med flukonazol för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag, bör behandlingen med flukonazol avbrytas. Om patienter som behandlas för invasiva eller systemiska svampinfektioner utvecklar hudutslag bör de övervakas noga, och om bullösa hudreaktioner eller erytema multiforme utvecklas bör behandlingen avbrytas.

Överkänslighet
Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450
Flukonazol är en potent CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Diflucan och med något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 bör övervakas (se avsnitt 4.5).

Terfenadin
Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hjälpämnen
Kapslarna innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

Cisaprid: Det finns rapporter om kardiovaskulära händelser inkluderande *torsade de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie fann man att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av plasmahalten av cisaprid samt en förlängning av QT_c-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QT_c-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dag visade ingen förlängning av QT_c-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade plasmakoncentrationerna av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pimozid: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Kinidin: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo,* kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Erytromycin: Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Samtidig administrering av flukonazol och erytromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

Halofantrin: Flukonazol kan öka plasmakoncentrationen av halofantrin genom en inhibitorisk effekt på CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Denna kombination bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidigt administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

Interaktionsstudier har visat att när flukonazol administreras peroralt samtidigt med mat, cimetidin, antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation sker ingen signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en potent hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Flukonazol är också en hämmare av isozymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför bör man iaktta försiktighet vid användning av dessa kombinationer och patienterna bör övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kan kvarstå i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 μg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC_{10} för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala möss och immunsupprimerade möss visade följande resultat: en liten ökning av den antimykotiska effekten vid systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion vid intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans* samt antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk infektion med *A. fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa resultat är okänd.

Antikoagulantia: Efter lanseringen av flukonazol har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och feces) rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter som fick flukonazol tillsammans med warfarin. Detta har även rapporterats med andra azolantimykotika. Vid

samtidig användning av flukonazol och warfarin förlängdes protrombintiden upp till en 2-faldig ökning, förmodligen på grund av hämning av metabolismen för warfarin via CYP2C9. Hos patienter som behandlas med kumarinderivat samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av warfarin kan behöva justeras.

Benzodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam: Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda ökningar av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7 respektive 2,2 gånger. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4 respektive 2,3 gånger. Vid samtidig behandling med flukonazol har förstärkt och förlängd effekt av triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med ett bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka benzodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

Karbamazepin: Flukonazol hämmar metabolismen hos karbamazepin, och en ökning av karbamazepin i serum med 30 % har observerats. Det finns en risk för utveckling av karbamazepintoxicitet. Dosjustering av karbamazepin kan vara nödvändig, beroende på koncentration/effekt.

Kalciumantagonister: Vissa kalciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil och felodipin) metaboliseras via CYP3A4. Flukonazol kan öka den systemiska exponeringen av kalciumantagonister. Tät övervakning av biverkningar rekommenderas.

Celecoxib: Under samtidig behandling med flukonazol (200 mg dagligen) och celecoxib (200 mg) ökade C_{max} och AUC för celecoxib med 68 % respektive 134 %. En halvering av celecoxibdosen kan bli nödvändig till patienter som samtidigt behandlas med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinationsbehandling med cyklofosfamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning orsakad av möjlig interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifkant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkoncentration kan leda till andningsdepression. Patienter ska övervakas noga avseende den potentiella risken för andningsdepression. Dosjustering av fentanyl kan vara nödvändig.

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin; eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. Om kombinationsbehandling är nödvändig bör patienten observeras med avseende på symtom av myopati och rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas för att sänka dosen av ciklosporin beroende på koncentrationen av ciklosporin.

Everolimus: Trots att det ej har studerats *in vivo* eller *in vitro* kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everoliums genom hämning av CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol ökar plasmakoncentrationerna av sirolimus, förmodligen genom att hämma nedbrytningen av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas med en dosjustering av sirolimus beroende på effekt/koncentration.

Takrolimus: Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel: C_{max} och AUC för flurbiprofen ökades med 23 % respektive 81 % när de gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S- (+)-ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Även om detta inte har studerats särskilt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen av andra NSAID som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam och diclofenac). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig återkommande administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC_{-24} med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.

Prednison: En levertransplanterad patient som stod på prednison utvecklade en akut binjurebarksinsufficiens när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Utsättningen av flukonazol orsakade förmodligen en ökning av CYP3A4-aktiviteten vilket ledde till en ökad metabolism av prednison. Patienter som står på långtidsbehandling med flukonazol och prednison bör noga övervakas vad gäller tecken på binjurebarksinsufficiens när flukonazol sätts ut.

Rifabutin: Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin vilket leder till en ökning av AUC för rifabutin med upp till 80 %. Uveit har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med flukonazol och rifabutin. Vid kombinationsbehandling bör symtom på rifabutintoxicitet tas i beaktande..

Sakvinavir: Flukonazol ökar AUC och C_{max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av P-glykoprotein. Interaktion med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och kan vara mer uttalad. Dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.
Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllinclearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet

bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

Vinkaalkaloider: Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till centrala nervsystemet i form av pseudotumor cerebri, som försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.

Vorikonazol (CYP2C9- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12: e timma dag 1, sedan 200 mg var 12: e timma under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUCτ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudinclearance med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes på motsvarande sätt med cirka 128 % efter kombinationsbehandling med flukonazol. Patienter som får denna kombination bör övervakas med tanke på eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Data från flera hundra gravida kvinnor som behandlats med standarddoser (<200 mg/dag) med flukonazol, administrerat som en engångsdos eller upprepade doser under den första trimestern, uppvisar inga oönskade effekter på fostret.

Flera rapporter har framkommit om multipla medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, örondysplasi, förstorade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humural bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400–800 mg/dag) med flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

Studier på djur har visat reproduktionspåverkan (se avsnitt 5.3).

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Flukonazol i högdos och/eller under förlängd tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Amning
Flukonazol passerar över i bröstmjölk och når koncentrationer lägre än den i plasma. Amning kan fortgå efter en engångsdos med normaldos 200 mg flukonazol eller lägre. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol.

Fertilitet
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Diflucans effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Diflucan och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna (>1/10) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfatas i blodet och utslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Diflucan med följande frekvens: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, thrombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet			Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi
Psykiska störningar		Somnolens, insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor
Öron och balansorgan		Vertigo	
Hjärtat			Torsade de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsia, flatulens, muntorrhet	

Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfatas i blodet (se avsnitt 4.4)	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit angioödem, ansiktsödem, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber	

Pediatrisk population
Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatriska kliniska prövningar, förutom indikationen genital candidiasis, är jämförbara med vad som kan ses hos vuxna.

4.9 Överdosering

Fall av överdoseringar av Diflucan har rapporterats, hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödjande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.

Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskar nivåerna i plasma med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-klassificering
Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotiskt medel för systemisk användning, triazolderivativ, ATC-kod: J02AC01

Verkningsmekanism
Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningssätt är hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14 alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumulationen av 14 alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svampoorganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten

hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymer än för cytokrom P-450-enzymsystem för olika däggdjur.

Flukonazol 50 mg dagligen upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationerna av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos kvinnor i barnafödande ålder. Flukonazol 200 mg–400 mg dagligen har ingen kliniskt signifikant effekt på endogena steroidnivåer eller på ACTH-stimulerad respons hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner. Interaktionsstudier av antipyrin pekar på att enstaka eller multipla doser av flukonazol 50 mg inte påverkar dess metabolism.

Susceptibilitet *in vitro*
In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans, C. parapsilosis* och *C. tropicalis). C. glabrata* uppvisar en varierande känslighet medan *C. krusei* är resistent mot flukonazol.

Flukonazol uppvisar även aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* och *Cryptococcus gattii*, liksom även de endemiska mögelsvamparna *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* och *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD-samband
I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakadeav *Candida* spp. I kliniska studier finns det ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral candidosis och till en mindre grad candedemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

Resistensmekanism
Candida spp har utvecklat ett antal resistensmekanismer mot antimykotiska medel tillhörande azolklassen. Svampstammar som har utvecklat en eller flera av dessa resistensmekanismer är kända för att uppvisa höga minimikoncentrationer (MIC) för hämning av flukonazol vilket försämrar effekten, både kliniskt och *in vivo*.

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka i sig ofta inte är känsliga för flukonazol (t.ex. *Candida krusei*). I sådana fall kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Brytpunkter (enligt EUCAST)
Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing, underkommittén Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rational document (2007) – version 2). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimyko-tikum	Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>) (mg/l)					Ej artrelaterade brytpunkter[A] S≤/R>
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent
A = Ej artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen bestämts utifrån PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska bara användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.
– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.
IE = Det finns otillräckligt med bevis för att arten i fråga är ett bra mål för behandling med läkemedlet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos flukonazol är likartade efter intravenös respektive peroral administrering.

Absorption
Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den perorala absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås vid dag 4-5 med upprepade doser en gång dagligen.

Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

Distribution
Den uppskattade distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration i alla studerade vävnadsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i CSF omkring 80 % av plasmanivån.

Höga flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 µg/g efter 12 dagar och 5,8 µg/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i stratum corneum 23,4 µg/g dag 7 och fortfarande 7,1 µg/g 7 dagar efter den andra dosen.

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 µg/g i friska naglar och 1,8 µg/g i sjuka naglar. Flukonazol kunde fortfarande mätas i nagelprov 6 månader efter avslutad behandling.

Metabolism
Flukonazol metaboliseras endast till en liten del. Endast 11 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrades i urinen i förändrad form. Flukonazol är en selektiv hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Utsöndring
Plasmahalveringstiden för elimination är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dosen utsöndras via urinen i oförändrad läkemedelsform. Clearance för flukonazol är proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i plasma.

Den långa plasmahalveringstiden är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiasis och en gång per vecka för andra indikationer.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion
Hos patienter med svår njurinsufficiens (GFR< 20ml/min) ökade halveringstiden från 30 till 98 timmar. Därför krävs en dosreducering. Flukonazol avlägsnas via hemodialys och i mindre utsträckning via peritonealdialys. Efter en tre lång hemodialyssession hade ca 50 % av flukonazolmängden eliminerats från blodet.

Farmakokinetiken hos barn
Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i fem studier, varav två studier med engångsdoser, två studier med multipla doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av förändringar i formuleringen en bit in i studien. Ytterligare data fanns tillgängliga från en ”compassionate use”-studie.

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol på barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC-värde av 38 µg×tim/ml per dosenhet av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga elimineringshalveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (µg×tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre
En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral engångsdos om 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 µg×tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max}. Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades bara vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala humana exponeringen vilket indikerar en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet
Flukonazol visade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under 24 månader vid doserna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 till 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Reproduktionspåverkan
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanråttor eller honråttor som behandlades peroralt med dagliga doser om 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser som 5, 25 or 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökningar av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade fosterdödligheten hos råtta och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.

Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råtta är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat

Kapselhölje:
Gelatin
Titandioxid (E171)
Patentblå V (E131)

Tryckfärg:
Shellack (glasering), svart järnoxid, n-butylalkohol, dehydrerad alkohol, renat vatten, propylenglykol, denaturerad sprit, isopropanol, stark ammoniak, kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 mg kapslar: klara blister av PVC eller vita opaka blister av PVC/PVD med skyddsfolie av aluminium.

Varje förpackning innehåller 1 hård kapsel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se Annex I - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida } [Kompletteras nationellt]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar
Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 150 mg hårda kapslar
Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 200 mg hårda kapslar

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 50 mg flukonazol
Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller också 49,70 mg laktosmonohydrat

Varje hård kapsel innehåller 100 mg flukonazol
Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller också 99,41 mg laktosmonohydrat

Varje hård kapsel innehåller 150 mg flukonazol
Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller också 149,12 mg laktosmonohydrat

Varje hård kapsel innehåller 200 mg flukonazol
Hjälpämne: varje hård kapsel innehåller också 198,82 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

50 mg kapsel: Hård gelatinkapsel med en vit stomme och en turkosblå hätta med texten ”Pfizer” och koden ”FLU-50” i svart tryck. Kapseln har storlek 4.

100 mg kapsel: Hård gelatinkapsel med en vit stomme och en blå hätta med texten ”Pfizer” och koden ”FLU-100” i svart tryck. Kapseln har storlek 2.

150 mg kapsel: Hård gelatinkapsel med en turkosblå stomme och en turkosblå hätta med texten ”Pfizer” och koden ”FLU-150” i svart tryck. Kapseln har storlek 1.

200 mg kapsel: Hård gelatinkapsel med en vit stomme och en mörklila hätta med texten ”Pfizer” och koden ”FLU-200” i svart tryck. Kapseln har storlek 0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diflucan är avsett för behandling av följande svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Diflucan är indicerat till vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- Koccidioidomykos (se avsnitt 4.4).
- Invasiv candidiasis.

- Mukösa candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.
- Vaginal candidiasis, akut eller återkommande, då lokal behandling inte är lämplig.
- Candidabalanit då lokal behandling inte är lämplig.
- Dermatomykos inklusive *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* och candidadermatit då systemisk behandling är indicerad.
- *Tinea unguinium (onychomycosis)* då andra preparat inte anses lämpliga.

Diflucan är indicerat till vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- För att minska incidensen av recidiverande vaginal candidiasis (4 eller fler episoder per år).
- Prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).

Diflucan är indicerat till nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Diflucan används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt prevention av svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Diflucan kan användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektiösa terapin justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Dosen av Diflucan ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska parametrar eller laboratorietester visar att den aktiva svampinfektionen har gått tillbaka. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall i aktiv infektion.

Vuxna

Indikationer		**Dosering**	**Behandlingslängd**
Kryptokock-infektioner	- Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1 Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.	200 mg dagligen	Obestämd tid vid doser om 200 mg
Koccidioidomykos		200 mg till 400 mg	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner, särskilt för meningeala infektioner.
Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1 Efterföljande dos: 400 mg dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingslängden för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.
Behandling av muköса candidainfektioner	- Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Candiduri	200 mg till 400 mg dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg dagligen	14 dagar

	- Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	- Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidiainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Genital candidainfektion	- Akut vaginal candidainfektion - Candidabalanit	150 mg	Engångsdos
	- Behandling och profylax mot återfall av vaginal candidainfektion (4 eller fler episoder per år)	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) följt av 150 mg en gång i veckan som underhållsdos	Underhållsdos: 6 månader.
Dermatomykos	- *tinea pedis,* - *tinea corporis,* - *tinea cruris,* - candidainfektioner	150 mg en gång i veckan eller 50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor, *tinea pedis* kan kräva behandling upp till 6 veckor
	- *tinea versicolor*	300 mg till 400 mg en gång i veckan	1 till 3 veckor
		50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor
	- *tinea unguium* (*onykomykos*)	150 mg en gång i veckan	Behandlingen bör fortsätta tills den infekterade nageln har ersatts (frisk nagel har växt ut). Återväxt av finger- och tånaglar tar vanligen 3–6 månader respektive 6–12 månader. Tiden för återväxten kan dock variera kraftigt mellan individer och beroende på ålder. Efter en lyckad behandling av långvarig kronisk infektion kan naglarna ibland förbli missformade.

Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta under 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit till mer än 1 000 celler/mm^3.

Speciella patientgrupper

Äldre
Doseringen bör anpassas efter njurfunktionen (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Inga justeringar behövs vid behandling med engångsdos. För patienter (däribland den pediatriska populationen) med nedsatt njurfunktion som ska få flera doser av flukonazol bör man ge en initial dos om 50 mg till 400 mg, baserat på den rekommenderade dagsdosen för indikationen. Efter denna initiala laddningsdos bör dagsdosen (i enlighet med indikationen) baseras på följande tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	**Procentandel av rekommenderad dos**
>50	100 %
≤ 50 (ingen dialys)	50 %
Regelbunden dialys	100 % efter varje dialys

Patienter som står på regelbunden dialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje dialystillfälle. Dagar utan dialys bör patienterna få en reducerad dos anpassad efter patientens kreatininclearance.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Det finns begränsad data från patienter med nedsatt leverfunktion, därför bör flukonazol ges med försiktighet till patienter med störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population
En maximal dos om 400 mg dagligen bör inte överstigas hos den pediatriska populationen.

Som för liknande infektioner hos vuxna, bör behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Diflucan ges som en dos dagligen.

För pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion, se dosering i ”*Patienter med nedsatt njurfunktion*”. Farmakokinetiken för flukonazol har inte studerats hos barn med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”Nyfödda, fullgångna barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

Spädbarn, småbarn och barn (från 28 dagar till 11 år):

Indikation	**Dosering**	**Rekommendationer**
- Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg dagligen	Initial laddningsdos kan användas den första dagen för att uppnå steady state-nivåer snabbare
- Invasiv candidainfektion - Kryptokockmeningit	6 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Underhållsbehandling	6 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av

- Profylax mot *Candida* hos patienter med nedsatt immunförsvar	3 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på omfattningen och längden av den inducerade neutropenin (se vuxendosering)

Ungdomar (12–17 år):
Förskrivaren måste göra en bedömning utifrån vikt och pubertal utveckling vilken posologi (vuxna eller barn) som är mest lämplig. Kliniska data tyder på att barn har en högre flukonazolclearance än vad som observerats för vuxna. En dos om 100, 200 och 400 mg för vuxna motsvarar en dos om 3, 6 respektive 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Säkerheten och effekten för genital candidiasis hos den pediatriska populationen har inte fastställts. Tillgänglig säkerhetsdata för andra pediatriska indikationer beskrivs i avsnitt 4.8. Om behandling för genital candidiasis är absolut nödvändig hos ungdomar (från 12 till 17 år) ska doseringen vara samma som vuxendoseringen.

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):
Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam. Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna posologi vad gäller nyfödda, fullgångna barn (se avsnitt 5.2).

Åldersgrupp	**Dosering**	**Rekommendationer**
Nyfödda fullgångna barn (0 till 14 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 72 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum bör inte överskridas
Nyfödda fullgångna barn (från 15 till 27 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas

Administreringssätt
Diflucan kan administreras peroralt eller genom intravenös infusion, beroende på patientens kliniska status. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Kapslarna måste sväljas hela och kan, men behöver inte tas i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får Diflucan i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer baserat på resultat av en interaktionsstudie med upprepade doser. Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin och erytromycin är kontraindicerad för patienter som får flukonazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tinea capitis

Flukonazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. Det visade sig inte vara överlägset griseofulvin och total lyckandefrekvens låg under 20 %. Diflucan ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis.*

Kryptokockinfektioner
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av kryptokockinfektioner på andra ställen (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Djupa endemiska mykoser
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av endemiska mykoser såsom *paracoccidioidmycosis, lymphocutaneous sporotrichosis* och *histoplasmosis* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Renala systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt i njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hepatobiliära systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Diflucan har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall, huvudsakligen hos patienter med allvarliga, underliggande medicinska tillstånd. Bland de flukonazolassocierade fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna. Levertoxicitet på grund av flukonazol har vanligen varit reversibel då man upphört med behandlingen.

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada. Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med Diflucan omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet
Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT -intervallet på EKG. Mycket sällsynta fall av QT_c -förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Diflucan efter lanseringen av läkemedlet. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet.

Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd Samtidig administrering med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT -intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin
Halofantrin har visat sig förlänga QT_c -intervallet vid den rekommenderade terapeutiska dosen och är ett substrat av CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Dermatologiska reaktioner
Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot många läkemedel. Om patienter som behandlas med flukonazol för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag, bör behandlingen med flukonazol avbrytas. Om patienter som behandlas för invasiva eller systemiska svampinfektioner utvecklar hudutslag bör de övervakas noga, och om bullösa hudreaktioner eller erytema multiforme utvecklas bör behandlingen avbrytas.

Överkänslighet

Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450
Flukonazol är en potent CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Diflucan och med något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 bör övervakas (se avsnitt 4.5).

Terfenadin
Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hjälpämnen
Kapslarna innehåller laktosmonohydrat.Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

Cisaprid: Det finns rapporter om kardiovaskulära händelser inkluderande *torsade de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie fann man att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av plasmahalten av cisaprid samt en förlängning av QT_c-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QT_c-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dag visade ingen förlängning av QT_c-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade plasmakoncentrationerna av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pimozid: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Kinidin: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo,* kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Erytromycin: Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Samtidig administrering av flukonazol och erytromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

Halofantrin: Flukonazol kan öka plasmakoncentrationen av halofantrin genom en inhibitorisk effekt på CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Denna kombination bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidigt administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

Interaktionsstudier har visat att när flukonazol administreras peroralt samtidigt med mat, cimetidin, antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation sker ingen signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en potent hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Flukonazol är också en hämmare av isozymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför bör man iaktta försiktighet vid användning av dessa kombinationer och patienterna bör övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kan kvarstå i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 μg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC_{10} för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala möss och immunsupprimerade möss visade följande resultat: en liten ökning av den antimykotiska effekten vid systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion vid intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans* samt antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk infektion med *A. fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa resultat är okänd.

Antikoagulantia: Efter lanseringen av flukonazol har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och feces) rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter som fick flukonazol tillsammans med warfarin. Detta har även rapporterats med andra azolantimykotika. Vid samtidig användning av flukonazol och warfarin förlängdes protrombintiden upp till en 2-faldig ökning, förmodligen på grund av hämning av metabolismen för warfarin via CYP2C9. Hos patienter som behandlas med kumarinderivat samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av warfarin kan behöva justeras.

Benzodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam: Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda ökningar av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7 respektive 2,2 gånger. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4 respektive 2,3 gånger. Vid samtidig behandling med flukonazol har förstärkt och förlängd effekt av

triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med ett bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka benzodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

Karbamazepin: Flukonazol hämmar metabolismen hos karbamazepin, och en ökning av karbamazepin i serum med 30 % har observerats. Det finns en risk för utveckling av karbamazepintoxicitet. Dosjustering av karbamazepin kan vara nödvändig, beroende på koncentration/effekt.

Kalciumantagonister: Vissa kalciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil och felodipin) metaboliseras via CYP3A4. Flukonazol kan öka den systemiska exponeringen av kalciumantagonister. Tät övervakning av biverkningar rekommenderas.

Celecoxib: Under samtidig behandling med flukonazol (200 mg dagligen) och celecoxib (200 mg) ökade C_{max} och AUC för celecoxib med 68 % respektive 134 %. En halvering av celecoxibdosen kan bli nödvändig till patienter som samtidigt behandlas med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinationsbehandling med cyklofosfamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning orsakad av möjlig interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifkant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkoncentration kan leda till andningsdepression. Patienter ska övervakas noga avseende den potentiella risken för andningsdepression. Dosjustering av fentanyl kan vara nödvändig.

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin; eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. Om kombinationsbehandling är nödvändig bör patienten observeras med avseende på symtom av myopati och rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas för att sänka dosen av ciklosporin beroende på koncentrationen av ciklosporin.

Everolimus: Trots att det ej har studerats *in vivo* eller *in vitro* kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everoliums genom hämning av CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol ökar plasmakoncentrationerna av sirolimus, förmodligen genom att hämma nedbrytningen av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas med en dosjustering av sirolimus beroende på effekt/koncentration.

Takrolimus: Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel: C_{max} och AUC för flurbiprofen ökades med 23 % respektive 81 % när de gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S- (+)-ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Även om detta inte har studerats särskilt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen av andra NSAID som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam och diclofenac). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig återkommande administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC_{-24} med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.

Prednison: En levertransplanterad patient som stod på prednison utvecklade en akut binjurebarksinsufficiens när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Utsättningen av flukonazol orsakade förmodligen en ökning av CYP3A4-aktiviteten vilket ledde till en ökad metabolism av prednison. Patienter som står på långtidsbehandling med flukonazol och prednison bör noga övervakas vad gäller tecken på binjurebarksinsufficiens när flukonazol sätts ut.

Rifabutin: Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin vilket leder till en ökning av AUC för rifabutin med upp till 80 %. Uveit har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med flukonazol och rifabutin. Vid kombinationsbehandling bör symtom på rifabutintoxicitet tas i beaktande..

Sakvinavir: Flukonazol ökar AUC och C_{max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av P-glykoprotein. Interaktion med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och kan vara mer uttalad. Dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.
Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllinclearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

Vinkaalkaloider: Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till centrala nervsystemet i form av pseudotumor cerebri, som försvann då flukonazolbehandlingen

avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.

Vorikonazol (CYP2C9- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12: e timma dag 1, sedan 200 mg var 12: e timma under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUCτ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudinclearance med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes på motsvarande sätt med cirka 128 % efter kombinationsbehandling med flukonazol. Patienter som får denna kombination bör övervakas med tanke på eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Data från flera hundra gravida kvinnor som behandlats med standarddoser (<200 mg/dag) med flukonazol, administrerat som en engångsdos eller upprepade doser under den första trimestern, uppvisar inga oönskade effekter på fostret.

Flera rapporter har framkommit om multipla medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, örondysplasi, förstorade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humural bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400–800 mg/dag) med flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

Studier på djur har visat reproduktionspåverkan (se avsnitt 5.3).

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Flukonazol i högdos och/eller under förlängd tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Amning
Flukonazol passerar över i bröstmjölk och når koncentrationer lägre än den i plasma. Amning kan fortgå efter en engångsdos med normaldos 200 mg flukonazol eller lägre. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Diflucans effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Diflucan och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna (>1/10) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfatas i blodet och utslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Diflucan med följande frekvens: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, thrombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet			Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi
Psykiska störningar		Somnolens, insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor
Öron och balansorgan		Vertigo	
Hjärtat			Torsade de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsia, flatulens, muntorrhet	
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfatas i blodet (se avsnitt 4.4)	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys, (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4), akut

			generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit angioödema, ansiktsödema, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber	

Pediatrisk population
Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatriska kliniska prövningar, förutom indikationen genital candidiasis, är jämförbara med vad som kan ses hos vuxna.

4.9 Överdosering

Fall av överdoseringar av Diflucan har rapporterats, hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödjande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.

Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskar nivåerna i plasma med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-klassificering
Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotiskt medel för systemisk användning, triazolderivativ, ATC-kod: J02AC01

Verkningsmekanism
Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningssätt är hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14 alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumulationen av 14 alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svampoorganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymer än för cytokrom P-450-enzymsystem för olika däggdjur.

Flukonazol 50 mg dagligen upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationerna av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos kvinnor i barnafödande ålder. Flukonazol 200 mg–400 mg dagligen har ingen kliniskt signifikant effekt på endogena steroidnivåer eller på ACTH-stimulerad respons hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner. Interaktionsstudier av antipyrin pekar på att enstaka eller multipla doser av flukonazol 50 mg inte påverkar dess metabolism.

Susceptibilitet *in vitro*
In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans, C. parapsilosis* och *C. tropicalis). C. glabrata* uppvisar en varierande känslighet medan *C. krusei* är resistent mot flukonazol.

Flukonazol uppvisar även aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* och *Cryptococcus gattii*, liksom även de endemiska mögelsvamparna *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* och *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD-samband
I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakadeav *Candida* spp. I kliniska studier finns det ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral candidosis och till en mindre grad candedemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

Resistensmekanism
Candida spp har utvecklat ett antal resistensmekanismer mot antimykotiska medel tillhörande azolklassen. Svampstammar som har utvecklat en eller flera av dessa resistensmekanismer är kända för att uppvisa höga minimikoncentrationer (MIC) för hämning av flukonazol vilket försämrar effekten, både kliniskt och *in vivo*.

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka i sig ofta inte är känsliga för flukonazol (t.ex. *Candida krusei*). I sådana fall kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Brytpunkter (enligt EUCAST)
Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing, underkommittén Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rational document (2007) – version 2). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimykotikum	**Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>) (mg/l)**					**Ej artrelaterade brytpunkter[A] S≤/R>**
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent
A = Ej artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen bestämts utifrån PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska bara användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.
– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.
IE = Det finns otillräckligt med bevis för att arten i fråga är ett bra mål för behandling med läkemedlet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos flukonazol är likartade efter intravenös respektive peroral administrering.

Absorption
Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den perorala absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid

0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås vid dag 4-5 med upprepade doser en gång dagligen.

Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

Distribution
Den uppskattade distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration i alla studerade vävnadsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i CSF omkring 80 % av plasmanivån.

Höga flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 µg/g efter 12 dagar och 5,8 µg/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i stratum corneum 23,4 µg/g dag 7 och fortfarande 7,1 µg/g 7 dagar efter den andra dosen.

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 µg/g i friska naglar och 1,8 µg/g i sjuka naglar. Flukonazol kunde fortfarande mätas i nagelprov 6 månader efter avslutad behandling.

Metabolism
Flukonazol metaboliseras endast till en liten del. Endast 11 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrades i urinen i förändrad form. Flukonazol är en selektiv hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Utsöndring
Plasmahalveringstiden för elimination är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dosen utsöndras via urinen i oförändrad läkemedelsform. Clearance för flukonazol är proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i plasma.

Den långa plasmahalveringstiden är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiasis och en gång per vecka för andra indikationer.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion
Hos patienter med svår njurinsufficiens (GFR< 20ml/min) ökade halveringstiden från 30 till 98 timmar. Därför krävs en dosreducering. Flukonazol avlägsnas via hemodialys och i mindre utsträckning via peritonealdialys. Efter en tre lång hemodialyssession hade ca 50 % av flukonazolmängden eliminerats från blodet.

Farmakokinetiken hos barn
Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i fem studier, varav två studier med engångsdoser, två studier med multipla doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av förändringar i formuleringen en bit in i studien. Ytterligare data fanns tillgängliga från en ”compassionate use”-studie.

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol på barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC-värde av 38 µg×tim/ml per dosenhet av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga elimineringshalveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en

engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (µg×tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre
En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral engångsdos om 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 µg×tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max}. Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades bara vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala humana exponeringen vilket indikerar en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet
Flukonazol visade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under 24 månader vid doserna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 till 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Reproduktionspåverkan
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanråttor eller honråttor som behandlades peroralt med dagliga doser om 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser som 5, 25 or 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökningar av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade fosterdödligheten hos råtta och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.

Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råtta är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:
Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat

Kapselhölje:
50 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Patentblå V (E131)

100 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Erytrosin (E127)
Patentblå V (E131)

150 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Patentblå V (E131)

200 mg kapsel
Gelatin
Titandioxid (E171)
Erytrosin (E127)
Indigokarmin (E132)

Tryckfärg:
Shellack (glasering), svart järnoxid, n-butylalkohol, dehydrerad alkohol, renat vatten, propylenglykol, denaturerad sprit, isopropanol, stark ammoniak, kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 mg och 150 mg kapslar: klara blister av PVC eller vita opaka blister av PVC/PVDC med skyddsfolie av aluminium.

100 mg och 200 mg kapslar: klara blisterförpackningar av PVC eller vita opaka blisterförpackningar av PVC med skyddsfolie av aluminium.

Varje förpackning innehåller 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 5 mg/ml oral lösning

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml av oral lösning innehåller 5 mg flukonazol.

Hjälpämne: varje 1 ml innehåller också 0,1334 g sackaros och 0,9635 g glycerol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

En klar, färglös till svagt gul lösning med en viskositet högre än vatten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diflucan är avsett för behandling av följande svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Diflucan är indicerat till vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- Koccidioidomykos (se avsnitt 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukösa candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.
- Vaginal candidiasis, akut eller återkommande, då lokal behandling inte är lämplig.
- Candidabalanit då lokal behandling inte är lämplig.
- Dermatomykos inklusive *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* och dermala candidainfektioner då systemisk behandling är indicerad.
- *Tinea unguinium (onychomycosis)* då andra preparat inte anses lämpliga.

Diflucan är indicerat till vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- För att minska incidensen av recidiverande vaginal candidiasis (4 eller fler episoder per år).
- Prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).

Diflucan är indicerat till nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Diflucan används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt prevention av svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Diflucan kan användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektiösa terapin justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Dosen av Diflucan ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska parametrar eller laboratorietester visar att den aktiva svampinfektionen har gått tillbaka. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall i aktiv infektion.

Vuxna

Indikationer		**Dosering**	**Behandlingslängd**
Kryptokockinfektioner	- Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk	200 mg dagligen	Obestämd tid vid doser om 200 mg
Koccidioidomykos	-	200 mg till 400 mg	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner, särskilt för meningeala infektioner

Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1. Efterföljande dos: 400 mg dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingslängden för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.
Behandling av muköса candidainfektioner	- Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos. 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen.	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Candiduri	200 mg till 400 mg dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg dagligen	14 dagar
	- Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar

Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	- Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidiainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Genital candidainfektion	- Akut vaginal candidainfektion - Candidabalanit	150 mg	Engångsdos
	- Behandling och profylax mot återfall av vaginal candidainfektion (4 eller fler episoder per år)	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) följt av 150 mg en gång i veckan som underhållsdos	Underhållsdos: 6 månader.
Dermatomykos	- *tinea pedis,* - *tinea corporis,* - *tinea cruris,* - candidainfektioner	150 mg en gång i veckan eller 50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor, *tinea pedis* kan kräva behandling upp till 6 veckor
	- *tinea versicolor*	300 mg till 400 mg en gång i veckan	1 till 3 veckor
		50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor
	- *tinea unguium* (onykomykos)	150 mg en gång i veckan	Behandlingen bör fortsätta tills den infekterade nageln har ersatts (frisk nagel har växt ut). Återväxt av finger- och tånaglar tar vanligen 3–6 månader respektive 6–12 månader. Tiden för återväxten kan dock variera kraftigt mellan individer och beroende på ålder. Efter en lyckad behandling av långvarig kronisk infektion kan naglarna ibland förbli missformade.

Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta under 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit till mer än 1 000 celler/mm^3.

Speciella patientgrupper

Äldre
Doseringen bör anpassas efter njurfunktionen (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Inga justeringar behövs vid behandling med engångsdos. För patienter (däribland den pediatriska populationen) med nedsatt njurfunktion som ska få flera doser av flukonazol bör man ge en initial dos om 50 mg till 400 mg, baserat på den rekommenderade dagsdosen för indikationen. Efter denna initiala laddningsdos bör dagsdosen (i enlighet med indikationen) baseras på följande tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	**Procentandel av rekommenderad dos**
>50	100 %
≤ 50 (ingen dialys)	50 %
Regelbunden dialys	100 % efter varje dialys

Patienter som står på regelbunden dialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje dialystillfälle. Dagar utan dialys bör patienterna få en reducerad dos anpassad efter patientens kreatininclearance.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Det finns begränsad data från patienter med nedsatt leverfunktion, därför bör flukonazol ges med försiktighet till patienter med störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

En maximal dos om 400 mg dagligen bör inte överstigas hos den pediatriska populationen.

Som för liknande infektioner hos vuxna, bör behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Diflucan ges som en dos dagligen.

För pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion, se dosering i ”*Patienter med nedsatt njurfunktion*”. Farmakokinetiken för flukonazol har inte studerats hos barn med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”Nyfödda, fullgångna barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

Spädbarn, småbarn och barn (från 28 dagar till 11 år):

Indikation	**Dosering**	**Rekommendationer**
- Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg dagligen	Initial laddningsdos kan användas den första dagen för att uppnå steady state-nivåer snabbare
- Invasiv candidainfektion - Kryptokockmeningit	6 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen

Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk	6 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Profylax mot *Candida* hos patienter med nedsatt immunförsvar	3 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på omfattningen och längden av den inducerade neutropenin (se vuxendosering)

Ungdomar (12 till 17 år):
Förskrivaren måste göra en bedömning utifrån vikt och pubertal utveckling vilken posologi (vuxna eller barn) som är mest lämplig. Kliniska data tyder på att barn har en högre flukonazolclearance än vad som observerats för vuxna. En dos om 100, 200 och 400 mg för vuxna motsvarar en dos om 3, 6 respektive 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Säkerheten och effekten för genital candidiasis hos den pediatriska populationen har inte fastställts. Tillgänglig säkerhetsdata för andra pediatriska indikationer beskrivs i avsnitt 4.8. Om behandling för genital candidiasis är absolut nödvändig hos ungdomar (från 12 till 17 år), ska doseringen vara samma som vuxendoseringen.

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):
Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam. Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna posologi vad gäller nyfödda, fullgångna barn (se avsnitt 5.2).

Åldersgrupp	**Dosering**	**Rekommendationer**
Nyfödda fullgångna barn (0 till 14 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 72 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum bör inte överskridas
Nyfödda fullgångna barn (från 15 till 27 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas

Administreringssätt
Diflucan kan administreras peroralt eller genom intravenös infusion, beroende på patientens kliniska status. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Diflucan kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får Diflucan i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer baserat på resultat av en interaktionsstudie med upprepade doser. Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin och erytromycin, är kontraindicerad för patienter som får flukonazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tinea capitis
Flukonazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. Det visade sig inte vara överlägset griseofulvin och total lyckandefrekvens låg under 20 %. Diflucan ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis.*

Kryptokockinfektioner
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av kryptokockinfektioner på andra ställen (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Djupa endemiska mykoser
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av endemiska mykoser såsom *paracoccidioidmycosis, lymphocutaneous sporotrichosis* och *histoplasmosis* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Renala systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hepatobiliära systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Diflucan har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall, huvudsakligen hos patienter med allvarliga, underliggande medicinska tillstånd. Bland de flukonazolassocierade fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna. Levertoxicitet på grund av flukonazol har vanligen varit reversibel då man upphört med behandlingen.

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada. Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med Diflucan omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet
Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT -intervallet på EKG. Mycket sällsynta fall av QT -förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Diflucan efter lanseringen av läkemedlet. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet.

Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd. Samtidig administrering med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin
Halofantrin har visat sig förlänga QT_c -intervallet vid den rekommenderade terapeutiska dosen och är ett substrat av CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Dermatologiska reaktioner
Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot många läkemedel. Om patienter som behandlas med flukonazol för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag, bör behandlingen med flukonazol avbrytas. Om patienter

som behandlas för invasiva eller systemiska svampinfektioner utvecklar hudutslag bör de övervakas noga, och om bullösa hudreaktioner eller erytema multiforme utvecklas bör behandlingen avbrytas.

Överkänslighet
Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450
Flukonazol är en potent CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Diflucan och med något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 bör övervakas (se avsnitt 4.5).

Terfenadin
Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hjälpämnen
Diflucan oral lösning innehåller glycerol. Glycerol kan orsaka huvudvärk, orolig mage och diarré (se avsnitt 4.8).

Diflucan oral lösning innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktos malabsorption eller sackaros-isomaltas insufficiens.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

Cisaprid: Det finns rapporter om kardiovaskulära händelser inkluderande *torsade de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie fann man att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av plasmahalten av cisaprid samt en förlängning av QT_c-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QT_c-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dag visade ingen förlängning av QT_c-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade plasmakoncentrationerna av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pimozid: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Kinidin: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo,* kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Erytromycin: Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Samtidig administrering av flukonazol och erytromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

Halofantrin: Flukonazol kan öka plasmakoncentrationen av halofantrin genom en inhibitorisk effekt på CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Denna kombination bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidigt administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

Interaktionsstudier har visat att när flukonazol administreras peroralt samtidigt med mat, cimetidin, antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation sker ingen signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en potent hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Flukonazol är också en hämmare av isozymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför bör man iaktta försiktighet vid användning av dessa kombinationer och patienterna bör övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kan kvarstå i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 µg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC_{10} för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala möss och immunsupprimerade möss visade följande resultat: en liten ökning av den antimykotiska effekten vid systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion vid intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans* samt antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk infektion med *A. fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa resultat är okänd.

Antikoagulantia: Efter lanseringen av flukonazol har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och feces) rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter som fick flukonazol tillsammans med warfarin. Detta har även rapporterats med andra azolantimykotika. Vid samtidig användning av flukonazol och warfarin förlängdes protrombintiden upp till en 2-faldig ökning, förmodligen på grund av hämning av metabolismen för warfarin via CYP2C9. Hos patienter som behandlas med kumarinderivat samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av warfarin kan behöva justeras.

Benzodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam: Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda ökningar av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7 respektive 2,2 gånger. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4 respektive 2,3 gånger. Vid samtidig behandling med flukonazol har förstärkt och förlängd effekt av triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med ett bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka benzodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

Karbamazepin: Flukonazol hämmar metabolismen hos karbamazepin, och en ökning av karbamazepin i serum med 30 % har observerats. Det finns en risk för utveckling av karbamazepintoxicitet. Dosjustering av karbamazepin kan vara nödvändig, beroende på koncentration/effekt.

Kalciumantagonister: Vissa kalciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil och felodipin) metaboliseras via CYP3A4. Flukonazol kan öka den systemiska exponeringen av kalciumantagonister. Tät övervakning av biverkningar rekommenderas.

Celecoxib: Under samtidig behandling med flukonazol (200 mg dagligen) och celecoxib (200 mg) ökade C_{max} och AUC för celecoxib med 68 % respektive 134 %. En halvering av celecoxibdosen kan bli nödvändig till patienter som samtidigt behandlas med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinationsbehandling med cyklofosfamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning orsakad av möjlig interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifkant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkoncentration kan leda till andningsdepression. Patienter ska övervakas noga avseende den potentiella risken för andningsdepression. Dosjustering av fentanyl kan vara nödvändig.

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin; eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. Om kombinationsbehandling är nödvändig bör patienten observeras med avseende på symtom av myopati och rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas för att sänka dosen av ciklosporin beroende på koncentrationen av ciklosporin.

Everolimus: Trots att det ej har studerats *in vivo* eller *in vitro* kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everoliums genom hämning av CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol ökar plasmakoncentrationerna av sirolimus, förmodligen genom att hämma nedbrytningen av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas med en dosjustering av sirolimus beroende på effekt/ koncentration.

Takrolimus: Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel: C_{max} och AUC för flurbiprofen ökades med 23 % respektive 81 % när de gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S- (+)-ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Även om detta inte har studerats särskilt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen av andra NSAID som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam och diclofenac). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig återkommande administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC_{-24} med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.

Prednison: En levertransplanterad patient som stod på prednison utvecklade en akut binjurebarksinsufficiens när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Utsättningen av flukonazol orsakade förmodligen en ökning av CYP3A4-aktiviteten vilket ledde till en ökad metabolism av prednison. Patienter som står på långtidsbehandling med flukonazol och prednison bör noga övervakas vad gäller tecken på binjurebarksinsufficiens när flukonazol sätts ut.

Rifabutin: Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin vilket leder till en ökning av AUC för rifabutin med upp till 80 %. Uveit har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med flukonazol och rifabutin. Vid kombinationsbehandling bör symtom på rifabutintoxicitet tas i beaktande..

Sakvinavir: Flukonazol ökar AUC och C_{max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av P-glykoprotein. Interaktion med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och kan vara mer uttalad. Dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.
Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllinclearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

Vinkaalkaloider: Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till centrala nervsystemet i form av pseudotumor cerebri, som försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.

Vorikonazol (CYP2C9- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12: e timma dag 1, sedan 200 mg var 12: e timma under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och AUCτ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudinclearance med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes på motsvarande sätt med cirka 128 % efter kombinationsbehandling med flukonazol. Patienter som får denna kombination bör övervakas med tanke på eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Data från flera hundra gravida kvinnor som behandlats med standarddoser (<200 mg/dag) med flukonazol, administrerat som en engångsdos eller upprepade doser under den första trimestern, uppvisar inga oönskade effekter på fostret.

Flera rapporter har framkommit om multipla medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, öron dysplasi, förstorade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humural bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400–800 mg/dag) med flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

Studier på djur har visat reproduktionspåverkan (se avsnitt 5.3).

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Flukonazol i högdos och/eller under förlängd tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Amning
Flukonazol passerar över i bröstmjölk och når koncentrationer lägre än den i plasma. Amning kan fortgå efter en engångsdos med normaldos 200 mg flukonazol eller lägre. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol.

Fertilitet
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Diflucans effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Diflucan och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna (>1/10) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfatas i blodet och utslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Diflucan med följande frekvens: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, thrombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet			Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi
Psykiska störningar		Somnolens, insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor
Öron och balansorgan		Vertigo	
Hjärtat			Torsade de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsia, flatulens, muntorrhet	

Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfatas i blodet (se avsnitt 4.4)	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys, (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit angioödema, ansiktsödema, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber	

Pediatrisk population
Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatriska kliniska prövningar, förutom indikationen genital candidiasis, är jämförbara med vad som kan ses hos vuxna.

4.9 Överdosering

Fall av överdoseringar av Diflucan har rapporterats, hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödjande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.

Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskade nivåerna i plasma med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-klassificering
Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotiskt medel för systemisk användning, triazolderivativ, ATC-kod: J02AC01

Verkningsmekanism
Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningssätt är hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14 alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumulationen av 14 alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svamporganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten

hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymer än för cytokrom P-450-enzymsystem för olika däggdjur.

Flukonazol 50 mg dagligen upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationerna av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos kvinnor i barnafödande ålder.
Flukonazol 200 mg till400 mg dagligen har ingen kliniskt signifikant effekt på endogena steroidnivåer eller på ACTH-stimulerad respons hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner. Interaktionsstudier av antipyrin pekar på att enstaka eller multipla doser av flukonazol 50 mg inte påverkar dess metabolism.

Susceptibilitet *in vitro*
In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans, C. parapsilosis* och *C. tropicalis). C. glabrata* uppvisar en varierande känslighet medan *C. krusei* är resistent mot flukonazol.

Flukonazol uppvisar även aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* och *Cryptococcus gattii*, liksom även de endemiska mögelsvamparna *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* och *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD-samband
I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakadeav *Candida* spp. I kliniska studier finns det ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral candidosis och till en mindre grad candedemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

Resistensmekanism
Candida spp har utvecklat ett antal resistensmekanismer mot antimykotiska medel tillhörande azolklassen. Svampstammar som har utvecklat en eller flera av dessa resistensmekanismer är kända för att uppvisa höga minimikoncentrationer (MIC) för hämning av flukonazol vilket försämrar effekten, både kliniskt och *in vivo*.

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka i sig ofta inte är känsliga för flukonazol (t.ex. *Candida krusei*). I sådana fall kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Brytpunkter (enligt EUCAST)
Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing, underkommittén Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rational document (2007) – version 2). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimyko-tikum	Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>) (mg/l)					Ej artrelaterade brytpunkter[A] S≤/R>
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent
A = Ej artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen bestämts utifrån PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska bara användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.
– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.
IE = Det finns otillräckligt med bevis för att arten i fråga är ett bra mål för behandling med läkemedlet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos flukonazol är likartade efter intravenös respektive peroral administrering.

Absorption
Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den perorala absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås vid dag 4-5 med upprepade doser en gång dagligen.

Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

Distribution
Den uppskattade distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration i alla studerade vävnadsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i CSF omkring 80 % av plasmanivån.

Höga flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 µg/g efter 12 dagar och 5,8 µg/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i stratum corneum 23,4 µg/g dag 7 och fortfarande 7,1 µg/g 7 dagar efter den andra dosen.

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 µg/g i friska naglar och 1,8 µg/g i sjuka naglar. Flukonazol kunde fortfarande mätas i nagelprov 6 månader efter avslutad behandling.

Metabolism
Flukonazol metaboliseras endast till en liten del. Endast 11 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrades i urinen i förändrad form. Flukonazol är en selektiv hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Utsöndring
Plasmahalveringstiden för elimination är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dosen utsöndras via urinen i oförändrad läkemedelsform. Clearance för flukonazol är proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i plasma.

Den långa plasmahalveringstiden är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiasis och en gång per vecka för andra indikationer.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion
Hos patienter med svår njurinsufficiens (GFR< 20ml/min) ökade halveringstiden från 30 till 98 timmar. Därför krävs en dosreducering. Flukonazol avlägsnas via hemodialys och i mindre utsträckning via peritonealdialys. Efter en tre lång hemodialyssession hade ca 50 % av flukonazolmängden eliminerats från blodet.

Farmakokinetiken hos barn
Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i fem studier, varav två studier med engångsdoser, två studier med multipla doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av förändringar i formuleringen en bit in i studien. Ytterligare data fanns tillgängliga från en ”compassionate use”-studie.

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol på barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC-värde av 38 µg×tim/ml per dosenhet av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga elimineringshalveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (µg×tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre
En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral engångsdos om 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 µg×tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max}. Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades bara vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala humana exponeringen vilket indikerar en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet
Flukonazol visade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under 24 månader vid doserna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 till 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Reproduktionspåverkan
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanråttor eller honråttor som behandlades peroralt med dagliga doser om 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser som 5, 25 or 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökningar av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade fosterdödligheten hos råtta och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.

Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råtta är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Glycerol 85 %
Renat vatten
Citronsyramonohydrat
Natiumcitrat
Körsbärsarom

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

Efter öppnande kan Diflucan användas i maximalt 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 180 ml gulfärgad typ III glasflaska med skruvlock av aluminium.

En 20 ml mätkopp tillhandahålls också.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Använd ej detta läkemedel om du ser tecken på försämring såsom konstig lukt, missfärgning, synliga partiklar eller kristallisering.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 10 mg/ml pulver till oral suspension
Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 40 mg/ml pulver till oral suspension

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Efter beredning innehåller 1 ml suspension 10 mg flukonazol.
Hjälpämne: 0,58 g sackaros per ml suspension.

Efter beredning innehåller 1 ml suspension 40 mg flukonazol.
Hjälpämne: 0,55 g sackaros per ml suspension.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension

Vitt till benvitt pulver för oral suspension som geren vit till benvit suspension med apelsinsmak efter beredning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diflucan är avsett för behandling av följande svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Diflucan är indicerat till vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- Koccidioidomykos (se avsnitt 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukösa candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.
- Vaginal candidiasis, akut eller återkommande, då lokal behandling inte är lämplig.
- Candidabalanit då lokal behandling inte är lämplig.
- Dermatomykos inklusive *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* och candidadermatit då systemisk behandling är indicerad.
- *Tinea unguinium (onychomycosis)* då andra preparat inte anses lämpliga.

Diflucan är indicerat till vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- För att minska incidensen av recidiverande vaginal candidiasis (4 eller fler episoder per år).

- Prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).

Diflucan är indicerat till nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Diflucan används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt prevention av svampinfektion hos patienter med nedsatt immunförsvar. Diflucan kan användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektiösa terapin justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Dosen av Diflucan ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska parametrar eller laboratorietester visar att den aktiva svampinfektionen har gått tillbaka. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall i aktiv infektion.

Vuxna

Indikationer		**Dosering**	**Behandlingslängd**
Kryptokockinfektioner	- Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.	200 mg dagligen	Obestämd tid vid doser om 200 mg
Koccidioidomykos	-	200 mg till 400 mg	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner särskilt för meningeala infektioner
Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1. Efterföljande dos: 400 mg dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingslängden för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.

Behandling av mukösa candidainfektioner	- Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	Laddningsdos: 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	14 till 30 dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Candiduri	200 mg till 400 mg dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg dagligen	14 dagar
	- Kronisk mukokutan candidainfektion.	50 mg till 100 mg dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar
Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	- Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidiainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Genital candidainfektion	- Akut vaginal candidainfektion - Candidabalanit	150 mg	Engångsdos
	- Behandling och profylax mot återfall av vaginal candidainfektion (4 eller fler episoder per år)	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) följt av 150 mg en gång i veckan som underhållsdos	Underhållsdos: 6 månader.

Dermatomykos	- *tinea pedis,* - *tinea corporis,* - *tinea cruris,* - candidainfektioner	150 mg en gång i veckan eller 50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor, *tinea pedis* kan kräva behandling upp till 6 veckor
	- *tinea versicolor*	300 mg till 400 mg en gång i veckan	1 till 3 veckor
		50 mg en gång dagligen	2 till 4 veckor
	- *tinea unguium* (onykomykos)	150 mg en gång i veckan	Behandlingen bör fortsätta tills den infekterade nageln har ersatts (frisk nagel har växt ut). Återväxt av finger- och tånaglar tar vanligen 3–6 månader respektive 6–12 månader. Tiden för återväxten kan dock variera kraftigt mellan individer och beroende på ålder. Efter en lyckad behandling av långvarig kronisk infektion kan naglarna ibland förbli missformade.
Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta under 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit till mer än 1 000 celler/mm^3.

Speciella patientgrupper

Äldre
Doseringen bör anpassas efter njurfunktionen (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Inga justeringar behövs vid behandling med engångsdos. För patienter (däribland den pediatriska populationen) med nedsatt njurfunktion som ska få flera doser av flukonazol bör man ge en initial dos om 50 mg till 400 mg, baserat på den rekommenderade dagsdosen för indikationen. Efter denna initiala laddningsdos bör dagsdosen (i enlighet med indikationen) baseras på följande tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	**Procentandel av rekommenderad dos**
>50	100 %
≤ 50 (ingen dialys)	50 %
Regelbunden dialys	100 % efter varje dialys

Patienter som står på regelbunden dialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje dialystillfälle. Dagar utan dialys bör patienterna få en reducerad dos anpassad efter patientens kreatininclearance.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Det finns begränsad data från patienter med nedsatt leverfunktion, därför bör flukonazol ges med försiktighet till patienter med störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population
En maximal dos om 400 mg dagligen bör inte överstigas hos den pediatriska populationen.

Som för liknande infektioner hos vuxna, bör behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Diflucan ges som en dos dagligen.

För pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion, se dosering i ”*Patienter med nedsatt njurfunktion*”. Farmakokinetiken för flukonazol har inte studerats hos barn med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”Nyfödda, fullgångna barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

Spädbarn, småbarn och barn (från 28 dagar till 11 år):

Indikation	**Dosering**	**Rekommendationer**
- Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg dagligen	Initial laddningsdos kan användas den första dagen för att uppnå steady state-nivåer snabbare
- Invasiv candidainfektion - Kryptokockmeningit	6 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk	6 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Profylax mot *Candida* hos patienter med nedsatt immunförsvar	3 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på omfattningen och längden av den inducerade neutropenin (se vuxendosering)

Ungdomar (12 till 17 år):
Förskrivaren måste göra en bedömning utifrån vikt och pubertal utveckling vilken posologi (vuxna eller barn) som är mest lämplig. Kliniska data tyder på att barn har en högre flukonazolclearance än vad som observerats för vuxna. En dos om 100, 200 och 400 mg för vuxna motsvarar en dos om 3, 6 respektive 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Säkerheten och effekten för genital candidiasis hos den pediatriska populationen har inte fastställts. Tillgänglig säkerhetsdata för andra pediatriska indikationer beskrivs i avsnitt 4.8. Om behandling för genital candidiasis är absolut nödvändig hos ungdomar (från 12 till 17 år), ska doseringen vara samma som vuxendoseringen.

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):
Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam. Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna posologi vad gäller nyfödda, fullgångna barn (se avsnitt 5.2).

Åldersgrupp	Dosering	Rekommendationer
Nyfödda fullgångna barn (0 till 14 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 72 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum bör inte överskridas
Nyfödda fullgångna barn (från 15 till 27 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas

Administreringssätt
Diflucan kan administreras peroralt eller genom intravenös infusion, beroende på patientens kliniska status. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Diflucan kan tas med eller utan föda.

För instruktioner kring beredning av pulvret till oral suspension se avsnitt 6.6. Efter beredning erhålls en vit till benvit suspension med apelsinsmak.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får Diflucan i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer baserat på resultat av en interaktionsstudie med upprepade doser. Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin och erytromycin är kontraindicerad för patienter som får flukonazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tinea capitis
Flukonazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. Det visade sig inte vara överlägset griseofulvin och total lyckandefrekvens låg under 20 %. Diflucan ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis.*

Kryptokockinfektioner
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av kryptokockinfektioner på andra ställen (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Djupa endemiska mykoser
Erfarenheten gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av endemiska mykoser såsom *paracoccidioidmycosis, lymphocutaneous sporotrichosis* och *histoplasmosis* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Renala systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hepatobiliära systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Diflucan har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall, huvudsakligen hos patienter med allvarliga, underliggande medicinska tillstånd. Bland de flukonazolassocierade fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband

med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna. Levertoxicitet på grund av flukonazol har vanligen varit reversibel då man upphört med behandlingen.

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada. Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med flukonazol omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet
Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG. Mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Diflucan efter lanseringen av läkemedlet. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet.

Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd. Samtidig administrering med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin
Halofantrin har visat sig förlänga QT_c -intervallet vid den rekommenderade terapeutiska dosen och är ett substrat av CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Dermatologiska reaktioner
Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot många läkemedel. Om patienter som behandlas med flukonazol för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag, bör behandlingen med flukonazol avbrytas. Om patienter som behandlas för invasiva eller systemiska svampinfektioner utvecklar hudutslag bör de övervakas noga, och om bullösa hudreaktioner eller erytema multiforme utvecklas bör behandlingen avbrytas.

Överkänslighet
Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450
Flukonazol är en potent CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Diflucan och med något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 bör övervakas (se avsnitt 4.5).

Terfenadin
Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hjälpämnen
Diflucan pulver till oral suspension innehåller sackaros.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktos malabsorption eller sackaros-isomaltas insufficiens.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

Cisaprid: Det finns rapporter om kardiovaskulära händelser inkluderande *torsade de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie fann man att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av plasmahalten av cisaprid samt en förlängning av QT_c-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QT_c-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dag visade ingen förlängning av QT_c-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade plasmakoncentrationerna av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pimozid: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Kinidin: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo,* kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Erytromycin: Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Samtidig administrering av flukonazol och erytromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

Halofantrin: Flukonazol kan öka plasmakoncentrationen av halofantrin genom en inhibitorisk effekt på CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Denna kombination bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidigt administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

Interaktionsstudier har visat att när flukonazol administreras peroralt samtidigt med mat, cimetidin, antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation sker ingen signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en potent hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Flukonazol är också en hämmare av isozymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför bör man iaktta försiktighet vid användning av dessa kombinationer och patienterna bör övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kan kvarstå i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 µg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC_{10} för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala möss och immunsupprimerade möss visade följande resultat: en liten ökning av den antimykotiska effekten vid systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion vid intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans* samt antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk infektion med *A. fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa resultat är okänd.

Antikoagulantia: Efter lanseringen av flukonazol har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och feces) rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter som fick flukonazol tillsammans med warfarin. Detta har även rapporterats med andra azolantimykotika. Vid samtidig användning av flukonazol och warfarin förlängdes protrombintiden upp till en 2-faldig ökning, förmodligen på grund av hämning av metabolismen för warfarin via CYP2C9. Hos patienter som behandlas med kumarinderivat samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av warfarin kan behöva justeras.

Benzodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam: Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda ökningar av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7 respektive 2,2 gånger. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4 respektive 2,3 gånger. Vid samtidig behandling med flukonazol har förstärkt och förlängd effekt av triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med ett bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka benzodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

Karbamazepin: Flukonazol hämmar metabolismen hos karbamazepin, och en ökning av karbamazepin i serum med 30 % har observerats. Det finns en risk för utveckling av karbamazepintoxicitet. Dosjustering av karbamazepin kan vara nödvändig, beroende på koncentration/ effekt.

Kalciumantagonister: Vissa kalciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil och felodipin) metaboliseras via CYP3A4. Flukonazol kan öka den systemiska exponeringen av kalciumantagonister. Tät övervakning av biverkningar rekommenderas.

Celecoxib: Under samtidig behandling med flukonazol (200 mg dagligen) och celecoxib (200 mg) ökade C_{max} och AUC för celecoxib med 68 % respektive 134 %. En halvering av celecoxibdosen kan bli nödvändig till patienter som samtidigt behandlas med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinationsbehandling med cyklofosfamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning orsakad av möjlig interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifkant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkoncentration kan leda till andningsdepression. Patienter ska övervakas noga avseende den potentiella risken för andningsdepression. Dosjustering av fentanyl kan vara nödvändig.

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin; eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. Om kombinationsbehandling är nödvändig bör patienten observeras med avseende på symtom av myopati och rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas för att sänka dosen av ciklosporin beroende på koncentrationen av ciklosporin.

Everolimus: Trots att det ej har studerats *in vivo* eller *in vitro* kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everoliums genom hämning av CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol ökar plasmakoncentrationerna av sirolimus, förmodligen genom att hämma nedbrytningen av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas med en dosjustering av sirolimus beroende på effekt/ koncentration.

Takrolimus: Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel: C_{max} och AUC för flurbiprofen ökades med 23 % respektive 81 % när de gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S- (+)-ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Även om detta inte har studerats särskilt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen av andra NSAID som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam och diclofenac). Tät

övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig återkommande administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC_{-24} med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.

Prednison: En levertransplanterad patient som stod på prednison utvecklade en akut binjurebarksinsufficiens när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Utsättningen av flukonazol orsakade förmodligen en ökning av CYP3A4-aktiviteten vilket ledde till en ökad metabolism av prednison. Patienter som står på långtidsbehandling med flukonazol och prednison bör noga övervakas vad gäller tecken på binjurebarksinsufficiens när flukonazol sätts ut.

Rifabutin: Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin vilket leder till en ökning av AUC för rifabutin med upp till 80 %. Uveit har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med flukonazol och rifabutin. Vid kombinationsbehandling bör symtom på rifabutintoxicitet tas i beaktande..

Sakvinavir: Flukonazol ökar AUC och C_{max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av P-glykoprotein. Interaktion med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och kan vara mer uttalad. Dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.

Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllinclearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

Vinkaalkaloider: Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till centrala nervsystemet i form av pseudotumor cerebri, som försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.

Vorikonazol (CYP2C9- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12: e timma dag 1, sedan 200 mg var 12: e timma under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och $AUC\tau$ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudinclearance med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes på motsvarande sätt med cirka 128 % efter kombinationsbehandling med flukonazol. Patienter som får

denna kombination bör övervakas med tanke på eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Data från flera hundra gravida kvinnor som behandlats med standarddoser (<200 mg/dag) med flukonazol, administrerat som en engångsdos eller upprepade doser under den första trimestern, uppvisar inga oönskade effekter på fostret.

Flera rapporter har framkommit om multipla medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, öron dysplasi, förstorade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humural bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400–800 mg/dag) med flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

Studier på djur har visat reproduktionspåverkan (se avsnitt 5.3).

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Flukonazol i högdos och/eller under förlängd tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Amning
Flukonazol passerar över i bröstmjölk och når koncentrationer lägre än den i plasma. Amning kan fortgå efter en engångsdos med normaldos 200 mg flukonazol eller lägre. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol.

Fertilitet
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Diflucans effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Diflucan och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna (>1/10) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfatas i blodet och utslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Diflucan med följande frekvens: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, thrombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet			Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi
Psykiska störningar		Somnolens, insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor
Öron och balansorgan		Vertigo	
Hjärtat			Torsade de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsia, flatulens, muntorrhet	
Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfatas i blodet (se avsnitt 4.4)	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys, (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit angioödema, ansiktsödema, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber	

Pediatrisk population

Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatriska kliniska prövningar, förutom indikationen genital candidiasis, är jämförbara med vad som kan ses hos vuxna.

4.9 Överdosering

Fall av överdoseringar av Diflucan har rapporterats, hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa.

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödjande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.

Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskar nivåerna i plasma med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-klassificering
Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotiskt medel för systemisk användning, triazolderivativ, ATC-kod: J02AC01

Verkningsmekanism
Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningssätt är hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14 alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumulationen av 14 alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svamporganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymer än för cytokrom P-450-enzymsystem för olika däggdjur.

Flukonazol 50 mg dagligen upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationerna av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos kvinnor i barnafödande ålder. Flukonazol 200 mg till 400 mg dagligen har ingen kliniskt signifikant effekt på endogena steroidnivåer eller på ACTH-stimulerad respons hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner. Interaktionsstudier av antipyrin pekar på att enstaka eller multipla doser av flukonazol 50 mg inte påverkar dess metabolism.

Susceptibilitet *in vitro*
In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans, C. parapsilosis* och *C. tropicalis). C. glabrata* uppvisar en varierande känslighet medan *C. krusei* är resistent mot flukonazol.

Flukonazol uppvisar även aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* och *Cryptococcus gattii*, liksom även de endemiska mögelsvamparna *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* och *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD-samband
I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakadeav *Candida* spp. I kliniska studier finns det ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral candidosis och till en mindre grad candedemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

Resistensmekanism
Candida spp har utvecklat ett antal resistensmekanismer mot antimykotiska medel tillhörande azolklassen. Svampstammar som har utvecklat en eller flera av dessa resistensmekanismer är kända för

att uppvisa höga minimikoncentrationer (MIC) för hämning av flukonazol vilket försämrar effekten, både kliniskt och *in vivo*.

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka i sig ofta inte är känsliga för flukonazol (t.ex. *Candida krusei*). I sådana fall kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Brytpunkter (enligt EUCAST)
Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing, underkommittén Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rational document (2007) – version 2). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimyko-tikum	Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>) (mg/l)					Ej artrelaterade brytpunkter[A] S≤/R>
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent
A = Ej artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen bestämts utifrån PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska bara användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.
– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.
IE = Det finns otillräckligt med bevis för att arten i fråga är ett bra mål för behandling med läkemedlet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos flukonazol är likartade efter intravenös respektive peroral administrering.

Absorption
Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den perorala absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås vid dag 4-5 med upprepade doser en gång dagligen.

Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

Distribution
Den uppskattade distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration i alla studerade vävnadsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i CSF omkring 80 % av plasmanivån.

Höga flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 µg/g efter 12 dagar och 5,8 µg/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i stratum corneum 23,4 µg/g dag 7 och fortfarande 7,1 µg/g 7 dagar efter den andra dosen.

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 µg/g i friska naglar och 1,8 µg/g i sjuka naglar. Flukonazol kunde fortfarande mätas i nagelprov 6 månader efter avslutad behandling.

Metabolism
Flukonazol metaboliseras endast till en liten del. Endast 11 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrades i urinen i förändrad form. Flukonazol är en selektiv hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Utsöndring
Plasmahalveringstiden för elimination är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dosen utsöndras via urinen i oförändrad läkemedelsform. Clearance för flukonazol är proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i plasma.

Den långa plasmahalveringstiden är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiasis och en gång per vecka för andra indikationer.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion
Hos patienter med svår njurinsufficiens (GFR< 20ml/min) ökade halveringstiden från 30 till 98 timmar. Därför krävs en dosreducering. Flukonazol avlägsnas via hemodialys och i mindre utsträckning via peritonealdialys. Efter en tre lång hemodialyssession hade ca 50 % av flukonazolmängden eliminerats från blodet.

Farmakokinetiken hos barn
Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i fem studier, varav två studier med engångsdoser, två studier med multipla doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av förändringar i formuleringen en bit in i studien. Ytterligare data fanns tillgängliga från en ”compassionate use”-studie.

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol på barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC-värde av 38 µg×tim/ml per dosenhet av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga elimineringshalveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (µg×tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre
En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral engångsdos om 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 µg×tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max}. Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades bara vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala humana exponeringen vilket indikerar en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet
Flukonazol visade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under 24 månader vid doserna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 till 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Reproduktionspåverkan
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanråttor eller honråttor som behandlades peroralt med dagliga doser om 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser som 5, 25 or 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökningar av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade fosterdödligheten hos råtta och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.

Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råtta är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Titandioxid (E 171)
Xantangummi
Natriumcitrat
Vattenfri citronsyra
Natriumbensoat
Apelsinarom (innehållande apelsinolja och maltodextrin)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Pulver till oral suspension: 2 år

Efter beredning av oral suspension: 28 dagar. Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver till oral suspension 10 mg/ml och 40 mg/ml (60 ml flaska): Förvaras vid högst 2 5ºC.
Pulver till oral suspension 10 mg/ml (175 ml flaska): Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

För förvaringsanvisningar efter beredning av oral suspension, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

En 60 ml eller 175 ml polyetylen-flaska (HDPE) med antingen ett barnskyddande lock i plast eller skruvkork av aluminium innehållande ett vitt till benvitt pulver till oral suspension vilket ger en vit till benvit suspension med apelsinsmak efter beredning.

Diflucan och tillhörande namn 10 mg/ml pulver till oral suspension:
En 60 ml flaska innehåller 24,4 g pulver till oral suspension. Efter bredning är suspensionsvolymen 40 ml vilket ger en användbar volym om 35 ml.
En 175 ml flaska innehåller 67,1 g pulver till oral suspension. Efter bredning är suspensionsvolymen 110 ml vilket ger en användbar volym om 100 ml.

Diflucan och tillhörande namn 40 mg/ml pulver till oral suspension:
En 60 ml flaska innehåller 24,4 g pulver till oral suspension. Efter bredning är suspensionsvolymen 40 ml vilket ger en användbar volym om 35 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

En 5 ml mätsked och/eller en graderad 5 ml spruta med en flaskhalsadapter kan också tillhandahållas med en 60 ml flaska.

En mätkopp tillhandahålls med 175 ml flaskan.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

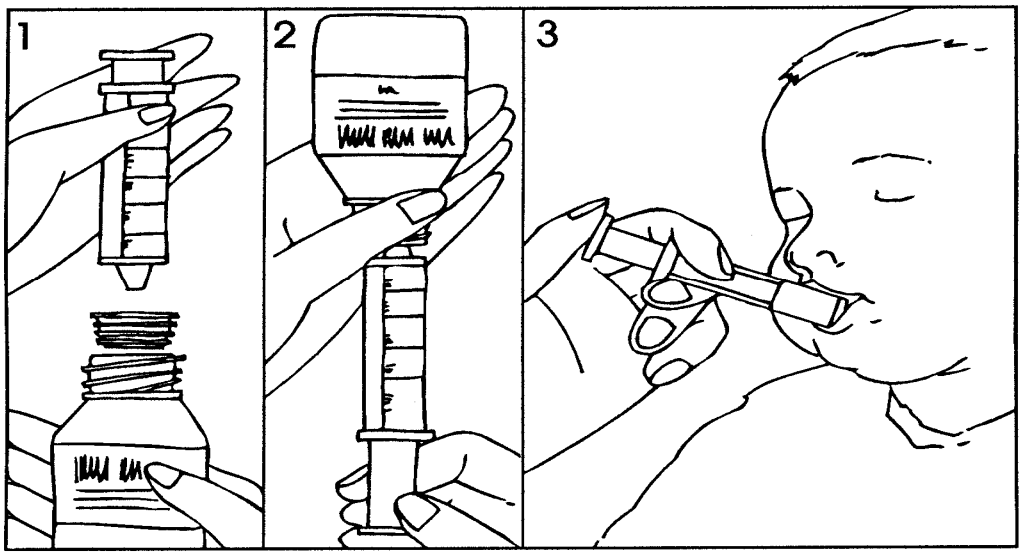
Beredningsintruktioner:
Efter beredning erhålls en vit till benvit suspension med apelsinsmak.

För 60 ml flaska:
1. Knäpp på flaskan så att pulvret lossnar.
2. Tillsätt en liten mängd renat vatten och skaka kraftigt. Tillsätt vatten upp till den markerade nivån för flaskan (detta motsvarar 24 ml vatten).
3. Skaka noga i 1 till 2 minuter för att få en homogen suspension.
4. Skriv utgångsdatumet för den färdigberedda suspensionen på flaskans etikett (hållbarheten för den blandande suspensionen är 28 dagar).

För 175 ml flaska (endast relevant om denna förpackning tillhandahålls i ditt land):
1. Knäpp på flaskan för att frigöra pulvret.
2. Mät upp 66 ml av renat vatten och tillsätt vattnet till flaskan.
3. Skaka noga i 1 till 2 minuter för att få en homogen suspension.
4. Skriv utgångsdatumet för den färdigberedda suspensionen på flaskans etikett (hållbarheten för den blandande suspensionen är 28 dagar).

Användningsanvisning:
Skaka den förslutna flaskan med suspension före varje användning.

Användaranvisning för den pediatriska sprutan: (endast relevant om denna förpackning tillhandahålls i ditt land)
Skaka suspensionen noga.
1. Öppna flaskan (säkerhets lock)
2. Sätt i adaptern som finns i sprutan i flaskans hals (se figur 1)
3. Vänd flaskan med sprutan upp och ned och dra upp den mängd suspension som förskrivits av läkaren (se figur 2). Graderingen på sprutan visas i ml. Den maximala vuxendosen ska inte överskridas hos barn (se avsnitt 4.2)
4. Ta bort sprutan ifrån flaskan
5. För yngre barn kan läkemedlet ges direkt in i munnen från sprutan. Barnet ska vara upprätt under administreringen. Rikta sprutan mot insidan av kinden, spruta långsamt in suspensionen i barnets mun (se figur 3). För äldre barn kan suspensionen ges på en sked och drickas av barnet.
6. Rengör sprutan efter användning.
7. Tillslut flaskan väl, adaptern kommer att vara kvar i flaskans hals.



Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Kvarvarande suspension ska kasseras 28 dagar efter beredning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och associerade namn (se bilaga I) 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 25 ml infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg flukonazol
Varje 50 ml infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg flukonazol
Varje 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg flukonazol
Varje 200 ml infusionsvätska, lösning innehåller 400 mg flukonazol

Varje ml innehåller 2 mg flukonazol

Hjälpämne: varje ml innehåller också 9 mg natriumklorid (motsvarande 0,154 mmol natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning utan synliga partiklar

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Diflucan är avsett för behandling av följande svampinfektioner (se avsnitt 5.1).

Diflucan är indicerat till vuxna för behandling av:

- Kryptokockmeningit (se avsnitt 4.4).
- Koccidioidomykos (se avsnitt 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Muköса candidainfektioner inkluderande orofaryngeal och esofageal candidiasis, candiduri och kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidainfektion (protesstomatit) om munhygieniska och lokala behandlingar är otillräckliga.

Diflucan är indicerat till vuxna för att förebygga:

- Återfall av kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk.
- Återfall av orofaryngeal eller esofageal candidiasis hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall.
- Prevention av svampinfektioner hos patienter med långvarig neutropeni (t.ex. patienter med hematologisk malignitet under kemoterapi eller patienter som får hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1)).

Diflucan är indicerat till nyfödda, spädbarn, småbarn, barn och ungdomar från 0 till 17 års ålder:

Diflucan används för behandling av mukös candidainfektion (orofaryngeal eller esofageal), invasiv candidainfektion, kryptokockmeningit samt prevention av svampinfektion hos patienter med nedsatt

immunförsvar. Diflucan kan användas som underhållsbehandling för att undvika återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk (se avsnitt 4.4).

Behandling kan påbörjas innan odlingar och andra laboratorietester är klara, men så snart resultaten från dessa är tillgängliga ska den antiinfektiösa terapin justeras i enlighet med dessa.

Officiella riktlinjer för korrekt användning av antimykotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Dosen av Diflucan ska bestämmas utifrån typ och svårighetsgrad av den aktuella svampinfektionen. Behandling av infektioner som kräver flerdosbehandling ska fortsätta tills kliniska parametrar eller laboratorietester visar att den aktiva svampinfektionen har gått tillbaka. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall i aktiv infektion.

Vuxna

Indikationer		**Dosering**	**Behandlingslängd**
Kryptokockinfektioner	- Behandling av kryptokockmeningit.	Laddningsdos: 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 200 mg till 400 mg dagligen	Vanligen åtminstone 6 till 8 veckor. Vid livshotande infektioner kan den dagliga dosen ökas till 800 mg
	- Underhållsdos för att förebygga återfall i kryptokockmeningit hos patienter med hög recidivrisk	200 mg dagligen	Obestämd tid vid doser om 200 mg
Koccidioidomykos		200 mg till 400 mg	Från 11 månader upp till 24 månader eller längre beroende på patienten. 800 mg dagligen kan övervägas för vissa infektioner särskilt för meningeala infektioner
Invasiva candidainfektioner		Laddningsdos: 800 mg dag 1. Efterföljande dos: 400 mg dagligen	Generellt är den rekommenderade behandlingslängden för candidemi 2 veckor efter första negativa blododlingsresultatet och frånvaro av tecken på eller symtom från candidemi.

Behandling av mukösa candidainfektioner	- Orofaryngeal candidainfektion	Laddningsdos : 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	7 till 21 dagar (tills den orofaryngeala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidainfektion	Laddningsdos : 200 mg till 400 mg dag 1. Efterföljande dos: 100 mg till 200 mg dagligen	14 till 30 dagar dagar (tills den esofageala candidainfektionen är på tillbakagång). Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Candiduri	200 mg till 400 mg dagligen	7 till 21 dagar. Längre perioder kan användas hos patienter med kraftigt nedsatt immunförsvar
	- Kronisk atrofisk candidainfektion	50 mg dagligen	14 dagar
	- Kronisk mukokutan candidainfektion	50 mg till 100 mg dagligen	Upp till 28 dagar. Längre perioder beroende både på infektionens allvarlighetsgrad och underliggande nedsatt immunförsvar

Prevention mot återfall av mukös candidainfektion hos patienter med HIV-infektion som löper stor risk för återfall	- Orofaryngeal candidainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
	- Esofageal candidiainfektion	100 mg till 200 mg dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka.	Obestämd tid för patienter med kroniskt nedsatt immunförsvar
Profylax av candidainfektioner hos patienter med långvarig neutropeni		200 mg till 400 mg	Behandlingen bör påbörjas flera dagar innan den förväntade debuten av neutropeni och fortsätta under 7 dagar efter att neutrofilantalet har stigit till mer än 1 000 celler/mm^3.

Speciella patientgrupper

Äldre
Doseringen bör anpassas efter njurfunktionen (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Patienter med nedsatt njurfunktion
Diflucan utsöndras huvudsakligen i urinen i oförändrad aktiv form. Inga justeringar behövs vid behandling med engångsdos. För patienter (däribland den pediatriska populationen) med nedsatt njurfunktion som ska få flera doser av flukonazol bör man ge en initial dos om 50 mg till 400 mg, baserat på den rekommenderade dagsdosen för indikationen. Efter denna initiala laddningsdos bör dagsdosen (i enlighet med indikationen) baseras på följande tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	**Procentandel av rekommenderad dos**
>50	100 %
≤ 50 (ingen dialys)	50 %
Regelbunden dialys	100 % efter varje dialys

Patienter som står på regelbunden dialys bör få 100 % av den rekommenderade dosen efter varje dialystillfälle. Dagar utan dialys bör patienterna få en reducerad dos anpassad efter patientens kreatininclearance.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Det finns begränsad data från patienter med nedsatt leverfunktion, därför bör flukonazol ges med försiktighet till patienter med störningar i leverfunktionen (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

En maximal dos om 400 mg dagligen bör inte överstigas hos den pediatriska populationen.

Som för liknande infektioner hos vuxna, bör behandlingens längd baseras på det kliniska och mykologiska svaret. Diflucan ges som en dos dagligen.

För pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion, se dosering i ”*Patienter med nedsatt njurfunktion*”. Farmakokinetiken för flukonazol har inte studerats hos barn med nedsatt njurfunktion (när det gäller ”Nyfödda, fullgångna barn” som ofta uppvisar en primär renal omognad, se nedan).

Spädbarn, småbarn och barn (från 28 dagar till 11 år):

Indikation	**Dosering**	**Rekommendationer**
- Mukös candidainfektion	Initial dos: 6 mg/kg Efterföljande dos: 3 mg/kg dagligen	Initial laddningsdos kan användas den första dagen för att uppnå steady state-nivåer snabbare
- Invasiv candidainfektion - Kryptokockmeningit	6 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Underhållsbehandling för att förhindra återfall av kryptokockmeningit hos barn med hög recidivrisk	6 mg/kg dagligen	Beroende på allvarlighetsgraden av infektionen
- Profylax mot *Candida* hos patienter med nedsatt immunförsvar	3 till 12 mg/kg dagligen	Beroende på omfattningen och längden av den inducerade neutropenin (se vuxendosering)

Ungdomar (12 till 17 år):
Förskrivaren måste göra en bedömning utifrån vikt och pubertal utveckling vilken posologi (vuxna eller barn) som är mest lämplig. Kliniska data tyder på att barn har en högre flukonazolclearance än vad som observerats för vuxna. En dos om 100, 200 och 400 mg för vuxna motsvarar en dos om 3, 6 respektive 12 mg/kg hos barn för att uppnå en jämförbar systemisk exponering.

Nyfödda, fullgångna barn (0 till 27 dagar):
Utsöndringen av flukonazol hos neonatala barn är långsam. Det finns få farmakokinetiska data som stödjer denna posologi vad gäller nyfödda, fullgångna barn (se avsnitt 5.2).

Åldersgrupp	**Dosering**	**Rekommendationer**
Nyfödda fullgångna barn (0 till 14 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 72 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 72 timmars mellanrum bör inte överskridas
Nyfödda fullgångna barn (från 15 till 27 dagar)	Samma dos per kg kroppsvikt som för äldre barn ska administreras med 48 timmars mellanrum.	En maxdos om 12 mg/kg med 48 timmars mellanrum bör inte överskridas

Administreringssätt
Diflucan kan administreras peroralt eller genom intravenös infusion, beroende på patientens kliniska status. Vid byte från intravenös till peroral administrering eller tvärtom är det inte nödvändigt att ändra dagsdosen.

Intravenös infusion ska ges med en hastighet som inte överstiger 10 ml/minut. Diflucan är formulerad i en 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid lösning för infusion, varje 200 mg (100 ml flaska) innehåller 15 mmol av både Na^+ samt Cl^-. Diflucan är en natriumkloridlösning vilket bör beaktas vid administrering till patienter med natrium- eller vätskerestriktion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, närbesläktade azolföreningar eller mot något hjälpämne (se avsnitt 6.1).

Samtidig administrering av terfenadin är kontraindicerat för patienter som får Diflucan i upprepade doser om 400 mg per dag eller mer baserat på resultat av en interaktionsstudie med upprepade doser. Samtidig administrering av andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4, däribland cisaprid, astemizol, pimozid, kinidin och erytromycin är kontraindicerad för patienter som får flukonazol (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Tinea capitis
Flukonazol har studerats för behandling av *tinea capitis* hos barn. Det visade sig inte vara överlägset griseofulvin och total lyckandefrekvens låg under 20 %. Diflucan ska därför inte användas för behandling av *tinea capitis.*

Kryptokockinfektioner
Erfarenhet gällande effekt av flukonazol vid behandling av kryptokockinfektioner på andra ställen (t.ex. pulmonell och kutan kryptokockinfektion) är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Djupa endemiska mykoser
Erfarenhet gällande effekt av flukonazol vid behandling av andra former av endemiska mykoser såsom *paracoccidioidmycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* och *histoplasmosis* är begränsad, vilket förhindrar dosrekommendationer.

Renala systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2)

Hepatobiliära systemet
Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Diflucan har förknippats med sällsynta fall av allvarlig levertoxicitet varav några resulterat i dödsfall, huvudsakligen hos patienter med allvarliga, underliggande medicinska tillstånd. Bland de flukonazolassocierade fallen av levertoxicitet har man inte kunnat upptäcka något uppenbart samband med total dagsdos, behandlingstid, kön eller ålder hos patienterna. Levertoxicitet på grund av flukonazol har vanligen varit reversibel då man upphört med behandlingen.

Patienter som utvecklar onormala resultat av leverfunktionstester under behandling med flukonazol måste följas noga med avseende på utveckling av mer allvarlig leverskada. Patienten ska informeras om tecken som tyder på allvarlig leverskada (betydande asteni, anorexi, kvarstående illamående, kräkningar och gulsot). I dessa lägen ska behandling med Diflucan omedelbart avbrytas och patienten ska kontakta sin läkare.

Kardiovaskulära systemet
Vissa azoler, däribland flukonazol, har förknippats med en förlängning av QT-intervallet på EKG. Mycket sällsynta fall av QT-förlängning och *torsades de pointes* har observerats hos patienter som behandlats med Diflucan efter lanseringen av läkemedlet. Bland dessa rapporter fanns allvarligt sjuka patienter med flera sammankopplade riskfaktorer, däribland strukturell hjärtsjukdom, elektrolytstörningar och samtidig medicinering som kan ha bidragit till tillståndet.

Diflucan ska ges med försiktighet till patienter med dessa potentiellt proarytmiska tillstånd. Samtidig administrering med andra läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet och som metaboliseras via cytokrom P450 (CYP) 3A4 är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Halofantrin
Halofantrin har visat sig förlänga QT_c -intervallet vid den rekommenderade terapeutiska dosen och är ett substrat av CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Dermatologiska reaktioner
Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, däribland Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med flukonazol. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla svåra hudreaktioner mot många läkemedel. Om patienter som behandlas med flukonazol för ytliga svampinfektioner utvecklar hudutslag, bör behandlingen med flukonazol avbrytas. Om patienter som behandlas för invasiva eller systemiska svampinfektioner utvecklar hudutslag bör de övervakas noga, och om bullösa hudreaktioner eller erytema multiforme utvecklas bör behandlingen avbrytas.

Överkänslighet
Sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.3).

Cytokrom P450
Flukonazol är en potent CYP2C9-hämmare och en måttlig CYP3A4-hämmare. Flukonazol är också en hämmare av CYP2C19. Patienter som samtidigt behandlas med Diflucan och med något läkemedel med smalt terapeutiskt fönster som metaboliseras via CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 bör övervakas (se avsnitt 4.5).

Terfenadin
Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller 0,154 mmol natrium per ml. Detta bör beaktas hos patienter som ordinerats saltfattigkost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av följande andra läkemedel är kontraindicerad:

Cisaprid: Det finns rapporter om kardiovaskulära händelser inkluderande *torsade de pointes* hos patienter som fått samtidig behandling med flukonazol och cisaprid. I en kontrollerad studie fann man att en kombination av flukonazol 200 mg en gång dagligen och cisaprid 20 mg fyra gånger dagligen gav en signifikant ökning av plasmahalten av cisaprid samt en förlängning av QT_c-intervallet. Samtidig behandling med flukonazol och cisaprid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Terfenadin: Med anledning av förekomsten av allvarliga hjärtarytmier på grund av förlängt QT_c-intervall hos patienter som får azolantimykotika i kombination med terfenadin har interaktionsstudier genomförts. En studie med 200 mg flukonazol per dag visade ingen förlängning av QT_c-intervallet. En annan studie med 400 mg och 800 mg flukonazol per dag visade att flukonazol 400 mg eller mer per dag signifikant ökar plasmahalten av terfenadin om de två läkemedlen intas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och flukonazol i doser om 400 mg eller mer är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av flukonazol vid lägre doser än 400 mg per dag och terfenadin bör övervakas noga.

Astemizol: Samtidig administrering av flukonazol och astemizol kan minska clearance av astemizol. Ökade plasmakoncentrationerna av astemizol kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och astemizol är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Pimozid: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol med pimozid leda till en hämning av pimozidmetabolismen. Ökade plasmakoncentrationerna av pimozid

kan leda till förlängda QT-intervall, och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och pimozid är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Kinidin: Även om detta inte har studerats *in vitro* eller *in vivo,* kan samtidig administrering av flukonazol med kinidin leda till en hämning av kinidinmetabolismen. Användning av kinidin har associerats med förlängda QT-intervall och i sällsynta fall *torsades de pointes*. Samtidig administrering av flukonazol och kinidin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Erytromycin: Samtidig användning av flukonazol och erytromycin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Samtidig administrering av flukonazol och erytromycin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av följande andra läkemedel rekommenderas inte:

Halofantrin: Flukonazol kan öka plasmakoncentrationen av halofantrin genom en inhibitorisk effekt på CYP3A4. Samtidig användning av flukonazol och halofantrin kan öka risken för kardiotoxicitet (förlängt QT-intervall, *torsades de pointes*) och därmed plötslig hjärtdöd. Denna kombination bör undvikas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av följande läkemedel ger anledning till försiktighet och dosjustering:

Effekten av andra läkemedel på flukonazol

Rifampicin: Samtidigt administrering av flukonazol och rifampicin resulterade i en minskning med 25 % av AUC samt 20 % kortare halveringstid för flukonazol. En ökning av flukonazoldosen bör övervägas för patienter som samtidigt får rifampicin.

Interaktionsstudier har visat att när flukonazol administreras peroralt samtidigt med mat, cimetidin, antacida eller efter en helkroppsstrålning inför en benmärgstransplantation sker ingen signifikant nedsättning av flukonazolabsorptionen.

Effekten av flukonazol på andra läkemedel

Flukonazol är en potent hämmare av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Flukonazol är också en hämmare av isozymet CYP2C19. Förutom de observerade/dokumenterade interaktionerna som anges nedan finns det risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 när dessa ges i kombination med flukonazol. Därför bör man iaktta försiktighet vid användning av dessa kombinationer och patienterna bör övervakas noga. Den enzymhämmande effekten av flukonazol kan kvarstå i 4–5 dagar efter att flukonazolbehandlingen avslutats på grund av den långa halveringstiden hos flukonazol (se avsnitt 4.3).

Alfentanil: Vid samtidig behandling med flukonazol (400 mg) och intravenöst alfentanil (20 μg/kg) till friska frivilliga försökspersoner sågs en tvåfaldig ökning av AUC_{10} för alfentanil, troligen på grund av hämning av CYP3A4. En dosjustering av alfentanil kan vara nödvändig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol ökar effekten av amitriptylin och nortriptylin. 5-nortriptylin och/eller S-amitriptylin kan mätas vid starten av kombinationsbehandling samt efter en vecka. Vid behov bör dosen av amitriptylin/nortriptylin justeras.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol och amfotericin B hos infekterade normala möss och immunsupprimerade möss visade följande resultat: en liten ökning av den antimykotiska effekten vid systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion vid intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans* samt antagonism mellan de båda läkemedlen vid systemisk infektion med *A. fumigatus*. Den kliniska signifikansen hos dessa resultat är okänd.

Antikoagulantia: Efter lanseringen av flukonazol har blödningar (blåmärken, näsblod, gastrointestinala blödningar, blod i urin och feces) rapporterats i samband med ökad protrombintid hos patienter som fick flukonazol tillsammans med warfarin. Detta har även rapporterats med andra azolantimykotika. Vid samtidig användning av flukonazol och warfarin förlängdes protrombintiden upp till en 2-faldig ökning, förmodligen på grund av hämning av metabolismen för warfarin via CYP2C9. Hos patienter som behandlas med kumarinderivat samtidigt med flukonazol ska protrombintiden noga övervakas. Dosen av warfarin kan behöva justeras.

Benzodiazepiner (kortverkande), t.ex. midazolam, triazolam: Efter peroral administrering av midazolam resulterade flukonazol i avsevärda ökningar av midazolamkoncentrationer och psykomotoriska effekter. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg och midazolam 7,5 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för midazolam 3,7 respektive 2,2 gånger. Samtidigt intag av flukonazol 200 mg dagligen och triazolam 0,25 mg oralt ökade AUC och halveringstiden för triazolam 4,4 respektive 2,3 gånger. Vid samtidig behandling med flukonazol har förstärkt och förlängd effekt av triazolam observerats. Om det är nödvändigt att behandla patienter med ett bensodiazepinpreparat samtidigt med flukonazol bör man överväga att sänka benzodiazepindosen, och patienterna bör övervakas noga.

Karbamazepin: Flukonazol hämmar metabolismen hos karbamazepin, och en ökning av karbamazepin i serum med 30 % har observerats. Det finns en risk för utveckling av karbamazepintoxicitet. Dosjustering av karbamazepin kan vara nödvändig, beroende på koncentration/ effekt.

Kalciumantagonister: Vissa kalciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil och felodipin) metaboliseras via CYP3A4. Flukonazol kan öka den systemiska exponeringen av kalciumantagonister. Tät övervakning av biverkningar rekommenderas.

Celecoxib: Under samtidig behandling med flukonazol (200 mg dagligen) och celecoxib (200 mg) ökade C_{max} och AUC för celecoxib med 68 % respektive 134 %. En halvering av celecoxibdosen kan bli nödvändig till patienter som samtidigt behandlas med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinationsbehandling med cyklofosfamid och flukonazol resulterar i en ökning av serumbilirubin och serumkreatinin. Kombinationen kan användas om man samtidigt tar ökad hänsyn till risken för ökning av serumbilirubin och serumkreatinin.

Fentanyl: Ett dödsfall på grund av fentanylförgiftning orsakad av möjlig interaktion mellan fentanyl och flukonazol har rapporterats. Dessutom har det visats att flukonazol signifkant fördröjde elimineringen av fentanyl hos friska frivilliga försökspersoner. Förhöjd fentanylkoncentration kan leda till andningsdepression. Patienter ska övervakas noga avseende den potentiella risken för andningsdepression. Dosjustering av fentanyl kan vara nödvändig.

HMG CoA-reduktashämmare: Risken för myopati och rabdomyolys ökar när flukonazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin; eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. Om kombinationsbehandling är nödvändig bör patienten observeras med avseende på symtom av myopati och rabdomyolys, och kreatininkinasvärdena bör följas. Behandling med HMG-CoA-reduktashämmare ska avbrytas om en märkbar ökning i nivån av kreatininkinas observeras eller om myopati/rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Immunosuppressiva läkemedel (t.ex. ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol ger en signifikant ökning av koncentration och AUC av ciklosporin. Vid samtidig behandling med flukonazol 200 mg dagligen och ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) sågs en 1,8-faldig ökning i AUC för ciklosporin. Denna kombination kan användas för att sänka dosen av ciklosporin beroende på koncentrationen av ciklosporin.

Everolimus: Trots att det ej har studerats *in vivo* eller *in vitro* kan flukonazol öka serumkoncentrationen av everoliums genom hämning av CYP3A4.

Sirolimus: Flukonazol ökar plasmakoncentrationerna av sirolimus, förmodligen genom att hämma nedbrytningen av sirolimus via CYP3A4 och P-glykoprotein. Denna kombination kan användas med en dosjustering av sirolimus beroende på effekt/ koncentration.

Takrolimus: Flukonazol kan öka serumkoncentrationerna av peroralt administrerad takrolimus upp till 5 gånger på grund hämning av takrolimusmetabolismen via CYP3A4 i tarmen. Inga signifikanta farmakokinetiska förändringar har noterats då takrolimus har getts intravenöst. Ökad takrolimushalt har förknippats med nefrotoxicitet. Dosen av peroralt administrerad takrolimus bör minskas beroende på koncentrationen av takrolimus.

Losartan: Flukonazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), vilken är ansvarig för större delen av angiotensin II-receptorantagonismen vid losartanbehandling. Patienter bör kontinuerligt övervakas vad gäller deras blodtryck.

Metadon: Flukonazol kan höja serumkoncentrationen av metadon. Dosjustering av metadon kan vara nödvändig.

Icke-steroida, antiinflammatoriska läkemedel: C_{max} och AUC för flurbiprofen ökades med 23 % respektive 81 % när de gavs samtidigt med flukonazol, jämfört med när enbart flurbiprofen gavs. På liknande sätt ökade C_{max} och AUC för den farmakologiskt aktiva isomeren [S- (+)-ibuprofen] med 15 % respektive 82 % när flukonazol gavs samtidigt som racemiskt ibuprofen (400 mg) jämfört med administrering av enbart racemiskt ibuprofen.

Även om detta inte har studerats särskilt, kan flukonazol öka den systemiska exponeringen av andra NSAID som metaboliseras via CYP2C9 (t.ex. naproxen, lornoxicam, meloxicam och diclofenac). Tät övervakning av biverkningar och NSAID-relaterad toxicitet rekommenderas. Justering av NSAID-dosen kan vara nödvändig.

Fenytoin: Flukonazol hämmar leverns metabolism av fenytoin. Samtidig återkommande administrering av 200 mg flukonazol och 250 mg fenytoin intravenöst ökade AUC_{-24} med 75 % och C_{min} med 128 % för fenytoin. Vid samtidig administrering bör serumkoncentrationen av fenytoin övervakas så att man kan undvika fenytointoxicitet.

Prednison: En levertransplanterad patient som stod på prednison utvecklade en akut binjurebarksinsufficiens när en tre månader lång behandling med flukonazol avslutades. Utsättningen av flukonazol orsakade förmodligen en ökning av CYP3A4-aktiviteten vilket ledde till en ökad metabolism av prednison. Patienter som står på långtidsbehandling med flukonazol och prednison bör noga övervakas vad gäller tecken på binjurebarksinsufficiens när flukonazol sätts ut.

Rifabutin: Flukonazol ökar serumkoncentrationen av rifabutin vilket leder till en ökning av AUC för rifabutin med upp till 80 %. Uveit har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med flukonazol och rifabutin. Vid kombinationsbehandling bör symtom på rifabutintoxicitet tas i beaktande..

Sakvinavir: Flukonazol ökar AUC och C_{max} för sakvinavir med omkring 50 % respektive 55 % på grund av minskad nedbrytning av sakvinavir i levern via CYP3A4 samt hämning av P-glykoprotein. Interaktion med sakvinavir/ritonavir har inte studerats och kan vara mer uttalad. Dosjustering av sakvinavir kan vara nödvändig.

Sulfonureider: Flukonazol har visats förlänga halveringstiden av samtidigt administrerad, peroral sulfonureid (t.ex. klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska, frivilliga försökspersoner. Tät övervakning av blodglukos och lämplig reducering av sulfonureiddosen rekommenderas vid samtidig administrering.

Teofyllin: I en placebokontrollerad interaktionsstudie resulterade administrering av flukonazol 200 mg under 14 dagar i en minskning med 18 % av genomsnittlig teofyllinclearance i plasma. Patienter som behandlas med höga doser av teofyllin eller som av annan anledning löper ökad risk för teofyllintoxicitet bör observeras vad gäller tecken på teofyllintoxicitet vid samtidig behandling med flukonazol. Behandlingen bör justeras om tecken på toxicitet utvecklas.

Vinkaalkaloider: Även om detta inte har studerats kan flukonazol öka halten i plasma av vinkaalkaloider (t.ex. vinkristin och vinblastin) och leda till neurotoxicitet, vilket möjligen orsakas av en hämmande effekt på CYP3A4.

A-vitamin: Enligt en fallrapport om en patient som fick kombinationsbehandling med all-trans-retinolsyra (en form av A-vitaminsyra) och flukonazol, uppstod biverkningar som var relaterade till centrala nervsystemet i form av pseudotumor cerebri, som försvann då flukonazolbehandlingen avslutades. Denna kombination kan användas, men man bör vara medveten om risken för CNS-relaterade biverkningar.

Vorikonazol (CYP2C9- och CYP3A4-hämmare): Samtidig administrering av oralt vorikonazol (400 mg var 12: e timma dag 1, sedan 200 mg var 12: e timma under 2,5 dagar) och oralt flukonazol (400 mg dag 1, sedan 200 mg en gång dagligen under 4 dagar) hos 8 friska män resulterade i en ökning av C_{max} och $AUC\tau$ för vorikonazol med i genomsnitt 57 % (90 % CI: 20 %, 107 %) respektive 79 % (90 % CI: 40 %, 128 %). Den reducerade dosen och/eller ändrade doseringsfrekvensen för vorikonazol och flukonazol som kan eliminera denna effekt har inte fastställts. Övervakning för biverkningar relaterade till vorikonazol rekommenderas då vorikonazol ges efter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol ökar C_{max} och AUC för zidovudin med 84 % respektive 74 % på grund av en minskning av oral zidovudinclearance med cirka 45 %. Halveringstiden för zidovudin förlängdes på motsvarande sätt med cirka 128 % efter kombinationsbehandling med flukonazol. Patienter som får denna kombination bör övervakas med tanke på eventuella zidovudinrelaterade biverkningar. Reducering av zidovudindosen kan övervägas.

Azitromycin: I en öppen, randomiserad, crossover-studie med tre behandlingsgrupper på 18 friska försökspersoner utvärderades effekten av en peroral engångsdos om 1 200 mg azitromycin på farmakokinetiken för en peroral engångsdos om 800 mg flukonazol samt effekten av flukonazol på farmakokinetiken för azitromycin. Det fanns ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan flukonazol och azitromycin.

Perorala preventivmedel: Två farmakokinetiska studier med ett kombinerat, peroralt preventivmedel har genomförts med multipla doser av flukonazol. Det fanns inga relevanta effekter på hormonnivån i studien med 50 mg flukonazol, medan vid 200 mg dagligen ökade AUC av etinylestradiol och levonorgestrel med 40 % respektive 24 %. Således är det osannolikt att multipla doser flukonazol på nämnda dosnivåer har någon inverkan på kombinerade preventivmedels effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Data från flera hundra gravida kvinnor som behandlats med standarddoser (<200 mg/dag) med flukonazol, administrerat som en engångsdos eller upprepade doser under den första trimestern, uppvisar inga oönskade effekter på fostret.

Flera rapporter har framkommit om multipla medfödda missbildningar (inkluderande brakycefali, öron dysplasi, förstorade främre fontaneller, lårbenspåverkan samt radio-humural bensammansmältning) hos barn vars mödrar behandlades under minst tre månader med höga doser (400–800 mg/dag) med flukonazol för koccidioidomykos. Sambandet mellan användning av flukonazol och dessa händelser är inte fastställt.

Studier på djur har visat reproduktionspåverkan (se avsnitt 5.3).

Flukonazol i normaldos och vid korttidsbehandling bör inte användas under graviditet om inte absolut nödvändigt.

Flukonazol i högdos och/eller under förlängd tid bör inte användas under graviditet förutom vid potentiellt livshotande infektioner.

Amning
Flukonazol passerar över i bröstmjölk och når koncentrationer lägre än den i plasma. Amning kan fortgå efter en engångsdos med normaldos 200 mg flukonazol eller lägre. Amning rekommenderas inte efter upprepad användning eller vid höga doser av flukonazol.

Fertilitet
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Diflucans effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienter ska förvarnas om den möjliga risken för yrsel eller krampanfall (se avsnitt 4.8) vid behandling med Diflucan och ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om något av dessa symtom uppstår.

4.8 Biverkningar

De mest frekventa rapporterade biverkningarna (>1/10) är huvudvärk, buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, ökad halt av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas, ökad halt av alkalifosfatas i blodet och utslag.

Följande biverkningar har observerats och rapporterats vid behandling med Diflucan med följande frekvens: Mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Klassificering av organklass	**Vanliga**	**Mindre vanliga**	**Sällsynta**
Blodet och lymfsystemet		Anemi	Agranulocytos, leukopeni, thrombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet			Anafylaxi
Metabolism och nutrition		Minskad aptit	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi
Psykiska störningar		Somnolens, insomnia	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Krampanfall, parestesi, yrsel, smakrubbningar	Tremor
Öron och balansorgan		Vertigo	
Hjärtat			Torsade de pointes (se avsnitt 4.4), QT-förlängning (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Buksmärta, kräkningar, diarré, illamående	Förstoppning, dyspepsia, flatulens, muntorrhet	

Lever och gallvägar	Ökad halt av alaninaminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av aspartataminotransferas (se avsnitt 4.4), ökad halt av alkalifosfatas i blodet (se avsnitt 4.4)	Kolestas (se avsnitt 4.4), gulsot (se avsnitt 4.4), ökad halt av bilirubin (se avsnitt 4.4)	Leversvikt (se avsnitt 4.4), levercellsnekros (se avsnitt 4.4), hepatit (se avsnitt 4.4), cellskador i levern (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	Utslag (se avsnitt 4.4)	Läkemedelsutslag (se avsnitt 4.4), urtikaria (se avsnitt 4.4), pruritus, ökad svettning	Toxisk epidermal nekrolys, (se avsnitt 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se avsnitt 4.4), akut generaliserad exantematös pustulos (se avsnitt 4.4), exfoliativ dermatit angioödema, ansiktsödema, alopeci
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber	

Pediatrisk population
Mönstret och förekomsten av biverkningar och onormala laboratorievärden under pediatriska kliniska prövningar är jämförbara med vad som kan ses hos vuxna.

4.9 Överdosering

Fall av överdoseringar av Diflucan har rapporterats, hallucinationer och paranoida beteenden har rapporterats i samband med dessa

I fall av överdosering kan symtomatisk behandling (stödjande åtgärder och ventrikelsköljning) vara tillräcklig.

Flukonazol utsöndras till stor del i urinen. Forcerad volymdiures skulle förmodligen öka elimineringshastigheten. En tre timmar lång hemodialyssession minskade nivåerna i plasma med omkring 50 %.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-klassificering
Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotiskt medel för systemisk användning, triazolderivativ, ATC-kod: J02AC01

Verkningsmekanism
Flukonazol är en triazol med antimykotisk effekt. Dess huvudsakliga verkningssätt är hämning av svampens cytokrom P-450-medierade demetylering av 14 alfa-lanosterol, ett viktigt steg i svampens biosyntes av ergosterol. Ackumulationen av 14 alfa-metylsteroler korrelerar med åtföljande förlust av ergosterol i svamporganismens cellmembran och kan vara orsaken bakom den antifungala aktiviteten

hos flukonazol. Flukonazol har visats vara mer selektiv för svampars cytokrom P-450-enzymer än för cytokrom P-450-enzymsystem för olika däggdjur.

Flukonazol 50 mg dagligen upp till 28 dagar har inte visats påverka plasmakoncentrationerna av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos kvinnor i barnafödande ålder. Flukonazol 200 mg till 400 mg dagligen har ingen kliniskt signifikant effekt på endogena steroidnivåer eller på ACTH-stimulerad respons hos friska, manliga, frivilliga försökspersoner. Interaktionsstudier av antipyrin pekar på att enstaka eller multipla doser av flukonazol 50 mg inte påverkar dess metabolism.

Susceptibilitet *in vitro*
In vitro visar flukonazol antimykotisk aktivitet mot de flesta vanligt förekommande arter av *Candida* (däribland *C. albicans, C. parapsilosis* och *C. tropicalis). C. glabrata* uppvisar en varierande känslighet medan *C. krusei* är resistent mot flukonazol.

Flukonazol uppvisar även aktivitet *in vitro* mot *Cryptococcus neoformans* och *Cryptococcus gattii*, liksom även de endemiska mögelsvamparna *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* och *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD-samband
I djurstudier har en korrelation mellan MIC-värden och effekt visats vid experimentella mykoser orsakadeav *Candida* spp. I kliniska studier finns det ett nästan 1:1 linjärt samband mellan AUC och dosen av flukonazol. Det finns också ett direkt, fastän ofullständigt, samband mellan AUC eller dosen och ett framgångsrikt kliniskt svar vid behandling av oral candidosis och till en mindre grad candedemi. Liknande effekt mot infektion orsakad av arter med ett högre MIC-värde för flukonazol är inte lika trolig.

Resistensmekanism
Candida spp har utvecklat ett antal resistensmekanismer mot antimykotiska medel tillhörande azolklassen. Svampstammar som har utvecklat en eller flera av dessa resistensmekanismer är kända för att uppvisa höga minimikoncentrationer (MIC) för hämning av flukonazol vilket försämrar effekten, både kliniskt och *in vivo*.

Rapporter har framkommit om superinfektion med andra *Candida*-arter än *C. albicans* vilka i sig ofta inte är känsliga för flukonazol (t.ex. *Candida krusei*). I sådana fall kan alternativ antimykotisk behandling krävas.

Brytpunkter (enligt EUCAST)
Baserat på analyser av farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data, *in vitro*-känslighet och klinisk respons har EUCAST-AFST-gruppen (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing, underkommittén Antifungal Susceptibility Testing) fastställt brytpunkter för *Candida*-arterna (EUCAST Flukonazole rational document (2007) – version 2). Dessa har delats in i brytpunkter som inte är artrelaterade, som har fastställts huvudsakligen utifrån PK/PD-data och som är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter, och artrelaterade brytpunkter för de arter som oftast förknippas med infektion hos människa. Dessa brytpunkter redovisas i följande tabell:

Antimyko-tikum	Artrelaterade brytpunkter (S≤/R>) (mg/l)					Ej artrelaterade brytpunkter[A] S≤/R>
	Candida albicans	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Flukonazol	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = Känslig (susceptible), R = resistent
A = Ej artrelaterade brytpunkter har huvudsakligen bestämts utifrån PK/PD-data och är oberoende av MIC-fördelningen för specifika arter. De ska bara användas för organismer som inte har specifika brytpunkter.
– = Känslighetsbestämning rekommenderas inte eftersom arten är ett dåligt mål för behandling med läkemedlet.
IE = Det finns otillräckligt med bevis för att arten i fråga är ett bra mål för behandling med läkemedlet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos flukonazol är likartade efter intravenös respektive peroral administrering.

Absorption
Flukonazol absorberas väl efter peroral administrering och halten i plasma (och den systemiska biotillgängligheten) är mer än 90 % av halten som uppnås efter intravenös administrering. Den perorala absorptionen påverkas inte av samtidigt födointag. Toppkoncentrationer i plasma vid fasta inträffar vid 0,5–1,5 timmar efter dos. Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. 90 % av steady state-nivån uppnås vid dag 4-5 med upprepade doser en gång dagligen.

Administrering av en initialdos (dag 1) två gånger den vanliga dagliga dosen gör det möjligt att få plasmanivåerna att närma sig 90 % av steady state-nivån dag 2.

Distribution
Den uppskattade distributionsvolymen är jämförbar med andelen kroppsvatten. Plasmaproteinbindningen är låg (11-12 %).

Flukonazol har god penetration i alla studerade vävnadsvätskor. Halten av flukonazol i saliv och sputum är jämförbar med halten i plasma. Hos patienter med meningit som förorsakats av svamp är flukonazolhalten i CSF omkring 80 % av plasmanivån.

Höga flukonazolkoncentrationer som överstiger serumkoncentrationen uppnås i huden i stratum corneum, epidermis-dermis och i exokrin svett. Flukonazol ackumuleras i stratum corneum. Vid doser på 50 mg per dag var flukonazolkoncentrationen 73 µg/g efter 12 dagar och 5,8 µg/g efter 7 dagar efter avslutad behandling. Vid doser på 150 mg en gång per vecka var flukonazolkoncentrationen i stratum corneum 23,4 µg/g dag 7 och fortfarande 7,1 µg/g 7 dagar efter den andra dosen.

Flukonazolkoncentrationen efter 150 mg en gång per vecka under fyra månader var 4,05 µg/g i friska naglar och 1,8 µg/g i sjuka naglar. Flukonazol kunde fortfarande mätas i nagelprov 6 månader efter avslutad behandling.

Metabolism
Flukonazol metaboliseras endast till en liten del. Endast 11 % av en radioaktivt märkt dos utsöndrades i urinen i förändrad form. Flukonazol är en selektiv hämmare av isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4 (se avsnitt 4.5). Flukonazol är också en hämmare av isoenzymet CYP2C19.

Utsöndring
Plasmahalveringstiden för elimination är ca 30 timmar. Flukonazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Ca 80 % av den intagna dosen utsöndras via urinen i oförändrad läkemedelsform. Clearance för flukonazol är proportionell mot kreatininclearance. Man har inte identifierat några metaboliter i plasma.

Den långa plasmahalveringstiden är utgångspunkten för administrering en gång per dag vid behandling av vaginal candidiasis och en gång per vecka för andra indikationer.

Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion
Hos patienter med svår njurinsufficiens (GFR< 20ml/min) ökade halveringstiden från 30 till 98 timmar. Därför krävs en dosreducering. Flukonazol avlägsnas via hemodialys och i mindre utsträckning via peritonealdialys. Efter en tre lång hemodialyssession hade ca 50 % av flukonazolmängden eliminerats från blodet.

Farmakokinetiken hos barn
Farmakokinetiska data bedömdes hos 113 barn i fem studier, varav två studier med engångsdoser, två studier med multipla doser och en studie på prematura nyfödda. Data från en av studierna kunde inte tolkas på grund av förändringar i formuleringen en bit in i studien. Ytterligare data fanns tillgängliga från en ”compassionate use”-studie.

Efter administrering av 2–8 mg/kg flukonazol på barn i åldrarna 9 månader till 15 år uppmättes ett AUC-värde av 38 µg×tim/ml per dosenhet av 1 mg/kg. Flukonazols genomsnittliga elimineringshalveringstid i plasma varierade mellan 15 och 18 timmar, och distributionsvolymen var cirka 880 ml/kg efter multipla doser. En längre elimineringshalveringstid, cirka 24 timmar, för flukonazol i plasma sågs efter en engångsdos. Detta kan jämföras med flukonazols elimineringshalveringstid i plasma efter en engångsadministrering av 3 mg/kg intravenöst till barn i åldrarna 11 dagar till 11 månader. Distributionsvolymen i denna åldersgrupp var omkring 950 ml/kg.

Erfarenheten av flukonazol hos nyfödda är begränsad till farmakokinetiska studier på prematura nyfödda. Genomsnittsåldern vid första dosen var 24 timmar (intervall 9–36 timmar) och genomsnittlig födelsevikt var 0,9 kg (intervall 0,75–1,10 kg) för 12 prematura nyfödda efter en genomsnittlig graviditetslängd på 28 veckor. Sju patienter fullföljde protokollet; högst fem intravenösa infusioner av flukonazol 6 mg/kg gavs med 72 timmars mellanrum. Genomsnittlig halveringstid (i timmar) var 74 (intervall 44–185) dag 1, vilket sjönk med tiden till i medeltal 53 (intervall 30–131) dag 7 och 47 (intervall 27–68) dag 13. AUC (µg×tim/ml) var 271 (intervall 173–385) dag 1 och ökade till i medeltal 490 (intervall 292–734) dag 7 och sjönk till i medeltal 360 (intervall 167–566) dag 13. Distributionsvolymen (ml/kg) var 1 183 (intervall 1 070–1 470) dag 1 och ökade med tiden till i medeltal 1 184 (intervall 510–2 130) dag 7 och 1 328 (intervall 1 040–1 680) dag 13.

Farmakokinetik hos äldre
En farmakokinetisk studie genomfördes på 22 personer, 65 år och äldre, som fick en peroral engångsdos om 50 mg flukonazol. Tio av dessa patienter fick samtidigt diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml och uppnåddes 1,3 timmar efter intag. Genomsnittlig AUC var 76,4 ± 20,3 µg×tim/ml och genomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timmar. Dessa farmakologiska parametrar var högre än motsvarande värden som rapporterats från friska, unga frivilliga män. Samtidig behandling med diuretika ledde inte till signifikant ändring av AUC eller C_{max}. Dessutom var kreatininclearance (74 ml/min), andelen läkemedel utsöndrat oförändrat i urinen (0–24 timmar, 22 %) och uppskattad njurclearance för flukonazol (0,124 ml/min/kg) generellt sett lägre hos de äldre än hos de unga frivilliga personerna. Förändringen av distributionen av flukonazol hos äldre anses därför bero på nedsatt njurfunktion, vilket är karakteristiskt för denna grupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier observerades bara vid exponeringar som ansågs tillräckligt överstiga den maximala humana exponeringen vilket indikerar en liten relevans vid klinisk användning.

Karcinogenitet
Flukonazol visade inga tecken på karcinogen potential hos möss och råttor som behandlades peroralt under 24 månader vid doserna 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag (ca 2 till 7 gånger den rekommenderade dosen för människa). Hanråttor som behandlades med 5 och 10 mg/kg/dag hade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom.

Reproduktionspåverkan
Flukonazol påverkade inte fertiliteten hos hanråttor eller honråttor som behandlades peroralt med dagliga doser om 5, 10 eller 20 mg/kg eller med parenterala doser som 5, 25 or 75 mg/kg.

Ingen påverkan på foster kunde ses vid 5 eller 10 mg/kg; ökningar av anatomiska variationer (övertaliga revben, dilaterat njurbäcken) och fördröjd ossifiering observerades vid 25 och 50 mg/kg samt högre doser. Vid doser från 80 mg/kg till 320 mg/kg ökade fosterdödligheten hos råtta och ytterligare fosterskador som vågiga revben, gomspalt och onormal kraniofacial ossifiering observerades.

Förlossningen startade något senare vid 20 mg/kg peroralt och dystoci och förlängt förlossningsarbete observerades hos några få honor vid 20 mg/kg och 40 mg/kg intravenöst. Förlossningsstörningarna avspeglades av en lätt ökning av dödfödda ungar och en minskning av neonatal överlevnad vid dessa doser. Effekterna på förlossningen hos råtta är överensstämmande med den artspecifika östrogensänkande egenskapen som orsakas av höga doser av flukonazol. Denna typ av hormonförändringar har inte observerats hos kvinnor som behandlats med flukonazol (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Injektionsflaska av glas: 5 år
PVC-påse: 18 månader

Detta läkemedel är för engångsbruk. Oanvänd infusionslösning måste slängas efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaska av glas: Får ej frysas.
PVC-påse: Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

Från mikrobiologisk synvinkel, ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen ej används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användningen, vilket normalt inte ska överskrida 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga injektionsflaskor av typ-I glas för infusionsvätska förseglade med en gummipropp och aluminiumhätta.

PVC-påse.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100 eller 250 ml i injektionsflaska av glas.
1, 5, 10 eller 20 PVC-påsar (100 eller 200 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Flukonazol infusionsvätska är blandbar med följande vätskor:
a) Glukos 50 mg/ml och 200 mg/ml (5 % och 20 %)
b) Ringer's lösning
c) Hartmann's lösning
d) Kaliumklorid i glukos
e) Natriumbikarbonat 42 mg/ml och 50 mg/ml (4,2 % och 5 %)
f) Aminosyn 35 mg/ml (3,5 %)
g) Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
h) Dialaflex (lösning för interperitonealdialys 6,36 %)

Flukonazol kan infunderas genom en befintlig infart med en av de ovan listade vätskorna. Även om inga specifika inkompatibiliteter har noterats, är blandning med andra läkemedel innan infusion inte att rekommendera.

Lösningen för infusion är endast för engångsbruk.
Spädning ska ske under aspektiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösningen ska endast användas om lösningen är klar och fri från partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I. – Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (kapslar)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg hårda kapslar
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje hård kapsel innehåller flukonazol 150 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 hård kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg
[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (kapslar)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg hårda kapslar
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
Flukonazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (kapslar)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg hårda kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 200 mg hårda kapslar

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje hård kapsel innehåller flukonazol 50 mg
Varje hård kapsel innehåller flukonazol 100 mg
Varje hård kapsel innehåller flukonazol 150 mg
Varje hård kapsel innehåller flukonazol 200 mg

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Hård kapsel.
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oralt bruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}
<{Tel.}>
<{Fax}>
<{E-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 50 mg
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 100 mg
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 200 mg
[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (kapslar)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 50 mg hårda kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 100 mg hårda kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg hårda kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 200 mg hårda kapslar

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]
[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (5 mg/ml oral lösning)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 5 mg/ml oral lösning

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml oral lösning innehåller 5 mg flukonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sackaros och glycerol.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral lösning
1 flaska – 150 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Efter öppnande kan Diflucan användas i maximalt 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Diflucan och tillhörande namn (se Annex 1) 5 mg/ml

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT (5 mg/ml oral lösning)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 5 mg/ml oral lösning

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml oral lösning innehåller 5 mg flukonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sackaros och glycerol.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Oral lösning
1 flaska – 150 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Efter öppnandet kan Diflucan användas i maximalt 30 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (10 mg/ml pulver till oral suspension – flaskor 60 ml och 175 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 10 mg/ml pulver till oral suspension

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Efter beredning innehåller 1 ml suspension 10 mg flukonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till oral suspension
1 flaska – 35 ml suspension efter beredning
1 flaska – 100 ml suspension efter beredning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För oral användning efter beredning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kvarvarande suspension ska kasseras 28 dagar efter beredning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Pulver till oral suspension (60 ml flaska): Förvaras vid högst 25 ºC
Pulver till oral suspension (175 ml flaska): Förvaras vid högst 25 ºC
Tillslut flaskan väl.

Beredd suspension: Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Diflucan och tillhörande namn (se Annex 1) 10 mg/ml

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT (10 mg/ml pulver till oral suspension – flaskor 60 ml och 175 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 10 mg/ml pulver till oral suspension

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml av beredd suspension innehåller 10 mg flukonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till oral suspension
1 flaska – 35 ml suspension efter beredning
1 flaska – 100 ml suspension efter beredning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För oral användning efter beredning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kvarvarande suspension ska kasseras 28 dagar efter beredning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

.
Pulver till oral suspension (60 ml flaska): Förvaras vid högst 25 ºC, inga särskilda förvaringsanvisningar
Pulver till oral suspension (175 ml flaska): Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut flaskan väl.

Beredd suspension: Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (40 mg/ml pulver till oral suspension – 60 ml-flaska)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 40 mg/ml pulver till oral suspension
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml av beredd suspension innehåller 40 mg flukonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till oral suspension
1 flaska – 35 ml suspension efter beredning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För oral användning efter beredning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kvarvarande suspension ska kasseras 28 dagar efter beredning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Pulver till oral suspension: Förvaras vid högst 25 ºC.
Tillslut flaskan väl.

Beredd suspension: Förvaras vid högst 30 ºC. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga 1) 40 mg/ml

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKETIKETT (40 mg/ml pulver till oral suspension – 60 ml-flaska)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 40 mg/ml pulver till oral suspension

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 ml av beredd suspension innehåller 40 mg flukonazol.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också sackaros.
Se bipacksedeln för ytterligare information

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Pulver till oral suspension
1 flaska – 35 ml suspension efter beredning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För oral användning efter beredning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Kvarvarande suspension ska kasseras 28 dagar efter beredning

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Pulver till oral suspension: Förvaras vid högst 25 ºC.
Tillslut flaskan väl.

Beredd suspension: Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (injektionsflaskor av glas - 30, 50, 100 eller 250 ml, PVC-påsar - 100 och 200 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml innehåller 2 mg flukonazol.

Varje 25 ml infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg flukonazol
Varje 50 ml infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg flukonazol
Varje 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg flukonazol
Varje 200 ml infusionsvätska, lösning innehåller 400 mg flukonazol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor och natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 injektionsflaska – 25 ml lösning
1 injektionsflaska – 50 ml lösning
1 injektionsflaska – 100 ml lösning
1 injektionsflaska – 200 ml lösning
5, 10, 20 PVC-påsar – 100 ml lösning
5, 10, 20 PVC-påsar – 200 ml lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Glasflaskor: Får ej frysas
PVC-påsar: Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT (injektionsflaskor av glas - 50, 100 eller 250 ml,
PVC-påsar - 100 och 200 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Flukonazol

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje ml innehåller 2 mg flukonazol flukonazol

Varje 50 ml infusionsvätska, lösning innehåller 100 mg flukonazol
Varje 100 ml infusionsvätska, lösning innehåller 200 mg flukonazol
Varje 200 ml infusionsvätska, lösning innehåller 400 mg flukonazol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, natriumhydroxid

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

1 injektionsflaska – 50 ml lösning
1 injektionsflaska – 100 ml lösning
1 injektionsflaska – 200 ml lösning
1 PVC-påse – 100 ml lösning
1 PVC-påse – 200 ml lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Glasflaskor: Får ej frysas
PVC-påsar: Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT (injektionsflaska av glas - 30 ml)

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 2 mg/ml infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
Flukonazol

Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

25 ml lösning

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg kapslar
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
flukonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Diflucan är och vad det används för
2. Innan du använder Diflucan
3. Hur du använder Diflucan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diflucan ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD DIFLUCAN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Diflucan tillhör en grupp läkemedel som används mot svampinfektioner. Den aktiva substansen är flukonazol.

Diflucan används hos vuxna för att behandla infektioner som orsakas av svamp. Den vanligaste orsaken till svampinfektioner är en jästsvamp vid namn *Candida*.

Du kan få denna medicin av din läkare för att behandla svampinfektioner i underlivet, infektioner i slida eller penis.

2. INNAN DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd inte Diflucan om du:
- är allergisk (överkänslig) mot flukonazol, mot andra läkemedel du har tagit för att behandla en svampinfektion eller något av övriga innehållsämnen i Diflucan. Symtomen kan vara klåda, hudrodnad eller svårigheter att andas.
- tar astemizol eller terfenadin (antihistamin för behandling av allergier)
- tar cisaprid (mot magbesvär)
- tar pimozid (används för behandling av psykiska besvär)
- tar kinidin (används för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
- tar erytromycin (antibiotikum för behandling av infektioner).

Var särskilt försiktig med Diflucan

Tala om för din läkare om du:
- har lever- eller njurproblem
- har någon hjärtsjukdom, t.ex. oregelbunden hjärtrytm
- har onormala halter av kalium, kalcium eller magnesium i blodet
- utvecklar allvarliga hudreaktioner (klåda, rodnad av huden eller svårigheter att andas).

Barn
Även om detta läkemedel är avsett för behandling av vuxna patienter kan det användas till ungdomar (från 12 till 17 års ålder) om behandlingen är nödvändig och inget annat passande alternativ finns. Läkemedlet ges på samma sätt som till vuxna.

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare **omedelbart** om du tar astemizol, terfenadin (ett antihistamin för behandling av allergi) eller cisaprid (mot magbesvär) eller pimozid (används för behandling av psykiska besvär) eller kinidin (används för att behandla oregelbunden hjärtrytm) eller erytromycin (ett antibiotikum för behandling av infektioner) då dessa inte ska tas tillsammans med Diflucan (se avsnitt ”Använd inte Diflucan om du”).

Det finns några mediciner som kan påverkas av eller påverka Diflucan.

Berätta för din läkare om du tar någon av följande mediciner:

- rifampicin, rifabutin (antibiotika mot infektioner)
- alfentanil, fentanyl (används som bedövningsmedel)
- amitriptylin, nortriptylin (används för behandling av depression)
- amfotericin B, vorikonazol (mot svampinfektion)
- blodförtunnande läkemedel (t ex warfarin) för att hindra blodproppar
- bensodiazepiner (t. ex midazolam, triazolam) som används mot sömnlöshet eller ångest
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mot högt blodtryck)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (används efter transplantationer)
- cyklosfosfamid, vinkaalkaloider (t ex vinkristin, vinblastin) som används för att behandla cancer
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (t ex atorvastatin, simvastatin och fluvastatin) som används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- metadon (mot smärta)
- celecoxib, fluribiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID)
- p-piller
- prednison (steroid)
- zidovudin (även kallat AZT) eller sakvinavir (används vid behandling av HIV)
- läkemedel mot diabetes såsom klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (mot astma)
- A-vitamin (näringstillskott)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Intag av Diflucan med mat och dryck

Läkemedlet kan tas oberoende av måltid.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid, försöker att bli gravid eller ammar. Du bör inte ta Diflucan om du är gravid eller ammar om inte din läkare sagt till dig att göra det.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Vid bilkörning och när du använder maskiner bör du tänka på att du kan drabbas av yrsel eller krampanfall under behandlingen.

Viktig information om några av innehållsämnena i Diflucan

Denna medicin innehåller en liten mängd laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. HUR DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd alltid medicinen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj kapseln hel med ett glas vatten.

Vuxna

150 mg som engångsdos.

Läkaren kan ordinera andra doser än den som anges här. Använd alltid Diflucan enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Äldre

Den vanliga dosen för vuxna kan användas.

Patienter med njurproblem

Den vanliga dosen för vuxna kan användas.

Hur snabbt börjar behandlingen verka?

Svampinfektion i underlivet

Inom några dagar bör symtomen börja försvinna– vissa kvinnor upplever förbättring inom en dag. Om dina symtom inte blir bättre inom några dagar bör du kontakta din läkare.

Svampinfektion i penis

Inom några dagar bör symtomen börja försvinna, men det kan ta upp till en vecka. Om dina symtom inte blivit bättre efter en vecka bör du kontakta din läkare igen.

Om du har tagit för stor mängd av Diflucan

Du kan må dåligt om du tar för många kapslar på en gång. Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus. Symtomen på en möjlig överdos kan vara att du börjar höra, se, känna och tänka saker som inte är på riktigt (hallucinationer och paranoida beteenden). Behandling av symtomen och magsköljning kan behövas vid överdosering.

Om du har glömt att ta Diflucan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen. Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du inte ta den glömda dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Diflucan orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Några personer utvecklar **allergiska reaktioner**, även om det är sällsynt med allvarliga allergiska reaktioner**.** Om du får några av följande symtom **ska du genast kontakta läkare.**

- plötslig pipande andning, svårigheter att andas eller en trång känsla i bröstet
- svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar
- klåda över hela kroppen, hudrodnad eller kliande, röda fläckar
- hudutslag
- svåra hudreaktioner, t.ex. ett utslag med blåsbildning (detta kan påverka mun och tunga).

Diflucan kan påverka din lever. Tecken på leverpåverkan inkluderar:
- trötthet
- minskad aptit
- kräkningar
- gulaktig hud eller gulaktiga ögonvitor (gulsot)

Om något av detta inträffar, sluta ta Diflucan och **kontakta din läkare omedelbart**.

Andra biverkningar

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Vanliga biverkningar som drabbar mellan 1 till 10 användare av 100:
- huvudvärk
- obehagskänsla i magen, diarré, illamående, kräkningar
- förhöjda levervärden
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 1 000:
- minskad mängd röda blodkroppar vilket kan leda till blek hud och orsaka svaghet eller andfåddhet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter, dåsighet
- krampanfall, yrsel, snurrande känsla, myrkrypningar, stickningar eller domningar, smakförändringar
- förstoppning, matsmältningsbesvär, gasspänningar, muntorrhet
- muskelsmärta
- leverskador och gulfärgning av hud och ögon (gulsot)
- strimmor i huden, blåsbildning (nässelutslag), klåda, svettningar
- trötthet, allmän olustkänsla, feber

Sällsynta biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 10 000:
- minskat antal vita blodkroppar som hjälper till att försvara kroppen mot infektioner och minskat antal blodkroppar som hjälper till att stoppa blödningar
- röd eller lila missfärgning av huden som kan orsakas av minskat antal blodplättar eller andra förändringar i blodet
- sänkt halt av kalium i blodet

- förhöjda blodkolesterol- och blodfettvärden
- skakningar
- onormalt EKG, förändringar i puls eller hjärtrytm
- leversvikt
- allergiska reaktioner (ibland allvarliga), däribland utbredda utslag med blåsbildning och flagande hud, svåra hudreaktioner och svullnad av läppar eller ansikte
- håravfall

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DIFLUCAN SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är flukonazol. Varje kapsel innehåller 150 mg flukonazol.
- Övriga innehållsämnen är:
  Kapselns innehåll: laktosmonohydrat, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat och natriumlaurilsulfat.

  Kapselhöljets innehåll: gelatin, titandioxid (E171) och patentblå V (E131).

  Tryckfärg: Shellack (glasering), svart järnoxid, n-butylalkohol, dehydrerad alkohol, renat vatten, propylenglykol, denaturerad sprit, isopropanol, stark ammoniak, kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Diflucan 150 mg hård kapsel har en turkosblå del (stomme) och en turkosblå del (hätta). ”FLU-150” och ”Pfizer” är tryckt med svart färg på kapseln.
- Diflucan tillhandahålls i blister som innehåller en kapsel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga 1. - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga 1. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast

{MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida
[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 50 mg kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 100 mg kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 150 mg kapslar
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 200 mg kapslar
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]
flukonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Diflucan är och vad det används för
2. Innan du använder Diflucan
3. Hur du använder Diflucan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diflucan ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1 VAD DIFLUCAN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Diflucan tillhör en grupp läkemedel som används mot svampinfektioner. Den aktiva substansen är flukonazol.

Diflucan används för att behandla infektioner som orsakas av svamp, och kan också användas för att förebygga att man får en svampinfektion. Den vanligaste orsaken till svampinfektioner är en jästsvamp vid namn *Candida*.

Vuxna
Du kan få denna medicin av läkare för behandling av följande svampinfektioner:
- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan
- Koccidioidomykoser - en lungsjukdom
- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.
- Svampinfektion i munnen som påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge inflammation i munslemhinnan vid användning av tandprotes
- Svampinfektion i slida eller på penis (genital svampinfektion)
- Hudinfektioner - t.ex. fotsvamp, ringorm, ljumsksvamp, nagelinfektion

Du kan också få Diflucan för att:
- förebygga att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer.
- förebygga att svampinfektion i munnen återkommer.
- förebygga återkommande svampinfektion i slidan
- förebygga infektioner orsakade av *Candida* (om du har försvagat immunförsvar)

Barn och ungdomar (0 till 17 år)

Du kan få denna medicin av din läkare för att behandla dessa typer av svampinfektioner:
- Svampinfektion i munnen – infektion som påverkar slemhinnan i mun och svalg

- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.
- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan

Du kan också få Diflucan för att:
– förebygga infektioner orsakade av *Candida* (om du har försvagat immunförsvar)
– förebygga att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer

2 INNAN DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd inte Diflucan om du:

- är allergisk (överkänslig) mot flukonazol, mot andra läkemedel du har tagit för att behandla en svampinfektion eller något av övriga innehållsämnen i Diflucan. Symtomen kan vara klåda, hudrodnad eller svårigheter att andas.
- tar astemizol eller terfenadin (antihistamin för behandling av allergier)
- tar cisaprid (mot magbesvär)
- tar pimozid (används för behandling av psykiska besvär)
- tar kinidin (används för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
- tar erytromycin (antibiotikum för behandling av infektioner).

Var särskilt försiktig med Diflucan

Tala om för din läkare om du:

- har lever- eller njurproblem
- har någon hjärtsjukdom, t.ex. oregelbunden hjärtrytm
- har onormala halter av kalium, kalcium eller magnesium i blodet
- utvecklar allvarliga hudreaktioner (klåda, rodnad av huden eller svårigheter att andas).

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare **omedelbart** om du tar astemizol, terfenadin (ett antihistamin för behandling av allergi) eller cisaprid (mot magbesvär) eller pimozid (används för behandling av psykiska besvär) eller kinidin (används för att behandla oregelbunden hjärtrytm) eller erytromycin (ett antibiotikum för behandling av infektioner) då dessa inte ska tas tillsammans med Diflucan (se avsnitt ”Använd inte Diflucan om du”).

Det finns några mediciner som kanpåverkas av eller påverka Diflucan.

Berätta för din läkare om du tar någon av följande mediciner:

- rifampicin, rifabutin (antibiotika mot infektioner)
- alfentanil, fentanyl (används som bedövningsmedel)
- amitriptylin, nortriptylin (används för behandling av depression)
- amfotericin B, vorikonazol (mot svampinfektion)
- blodförtunnande läkemedel (t. ex. warfarin) för att förhindra blodproppar
- bensodiazepiner (t. ex. midazolam, triazolam) som används mot sömnlöshet eller ångest
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mot högt blodtryck)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (används efter transplantationer)
- cyklosfosfamid, vinkaalkaloider (t. ex. vinkristin, vinblastin) som används för att behandla cancer
- halofantrin (mot malaria)

- statiner (atorvastatin, simvastatin och fluvastatin) som används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- metadon (mot smärta)
- celecoxib, fluribiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID)
- p-piller
- prednison (steroid)
- zidovudin (även kallat AZT) eller sakvinavir (används vid behandling av HIV)
- läkemedel mot diabetes såsom klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (mot astma)
- A-vitamin (näringstillskott)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Intag av Diflucan med mat och dryck

Läkemedlet kan tas oberoende av måltid.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid, försöker att bli gravid eller ammar. Du bör inte ta Diflucan om du är gravid eller ammar om inte din läkare sagt till dig att göra det.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Vid bilkörning och när du använder maskiner bör du tänka på att du kan drabbas av yrsel eller krampanfall under behandlingen.

Viktig information om några av innehållsämnena i Diflucan

Denna medicin innehåller en liten mängd laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3 HUR DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd alltid medicinen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Svälj kapseln hel med ett glas vatten. Du bör ta kapslarna vid samma tidpunkt varje dag.

I tabellen nedan visas de vanliga doserna för olika infektioner:

Vuxna

Infektion	**Dos**
För att behandla hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	400 mg den första dagen, därefter 200 mg till 400 mg en gång dagligen under 6 till 8 veckor eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att förebygga hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	200 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta

För att behandla koccidioidomykos	200 mg till 400 mg en gång dagligen från 11 månader upp till 24 månader eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att behandla invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	800 mg den första dagen, därefter 400 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta
Svampinfektion i munnen som påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge inflammation i munslemhinnan vid användning av tandprotes	200 mg till 400 mg den första dagen, därefter 100 mg till 200 mg tills läkaren säger att du kan sluta
För att behandla svampinfektion i munnen – dosen beror på var infektionen sitter	50 mg till 400 mg en gång dagligen under 7 till 30 dagar tills läkaren säger att du kan sluta
För att förebygga svampinfektioner som påverkar slemhinnan i mun och svalg	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka så länge du löper risk att få en infektion
För att behandla genital svampinfektion	150 mg som engångsdos
För att förebygga återkommande svampinfektion i slidan	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) och sedan en gång per vecka i 6 månder så länge du löper risk att få en infektion
För att behandla svampinfektioner på hud och naglar	Beroende på ställe för infektionen 50 mg en gång dagligen, 150 mg en gång per vecka, 300 till 400 mg en gång i veckan i 1 till 4 veckor (upp till 6 veckor vid fotsvamp, vid behandling av nagelinfektion tills den infekterade nageln har ersatts)
För att förebygga infektioner orsakade av *Candida* (om du har försvagat immunförsvar)	200 mg till 400 mg en gång dagligen så länge du löper risk att få en infektion

Ungdomar mellan 12 och 17 år

Använd dosen som läkaren ordinerar (enligt rekommendationerna för antingen vuxna eller barn).

Barn upp till 11 år

Den maximala dosen för barn är 400 mg dagligen.

Dosen baseras på barnets vikt i kg.

Infektion	**Daglig dos**
Svampinfektioner i munnen och halsinfektioner som orsakats av *Candida* – dos och behandlingslängd beror på hur svår infektionen är och var den sitter	3 mg per kg kroppsvikt (6 mg per kg kroppsvikt kan ges den första dagen)
Hjärnhinneinflammation som orsakats av kryptokocker eller invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	6 mg till 12 mg per kg kroppsvikt
För att förebygga att barnet får infektioner orsakade av *Candida* (om barnet har försvagat immunförsvar)	3 mg till 12 mg per kg kroppsvikt

Barn mellan 0 och 4 veckor

Barn mellan 3 och 4 veckor:
Samma dos som ovan ges varannan dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt varannan dag (48 timmar).

Barn yngre än 2 veckor:
Samma dos som ovan ges var tredje dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt var tredje dag (72 timmar).

Läkaren kan ordinera andra doser än de som anges här. Använd alltid Diflucan enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Äldre

Den vanliga dosen för vuxna kan användas såvida du inte har njurproblem.

Patienter med njurproblem

Din läkare kan ändra dosen beroende på din njurfunktion.

Om du har tagit för stor mängd av Diflucan

Du kan må dåligt om du tar för många kapslar på en gång. Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus. Symtomen på en möjlig överdos kan vara att du börja höra, se, känna och tänka saker som inte är på riktigt (hallucinationer och paranoida beteenden). Behandling av symtomen och magsköljning kan behövas vid överdosering..

Om du har glömt att ta Diflucan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen. Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du inte ta den glömda dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Diflucan orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Några personer utvecklar **allergiska reaktioner**, även om det är sällsynt med allvarliga allergiska reaktioner**.** Om du får några av följande symtom **ska du genast kontaktaläkare.**

- plötslig pipande andning, svårigheter att andas eller en trång känsla i bröstet
- svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar
- klåda över hela kroppen, hudrodnad eller kliande, röda fläckar
- hudutslag
- svåra hudreaktioner, t.ex. ett utslag med blåsbildning (detta kan påverka mun och tunga).

Diflucan kan påverka din lever. Tecken på leverpråverkan inkluderar:
- trötthet
- minskad aptit
- kräkningar
- gulaktig hud eller gulaktiga ögonvitor (gulsot).

Om något av detta inträffar, sluta ta Diflucan och **kontakta din läkare omedelbart**.

Andra biverkningar

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Vanliga biverkningar som drabbar mellan 1 till 10 användare av 100:
- huvudvärk
- obehagskänsla i magen, diarré, illamående, kräkningar
- förhöjda levervärden
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 1 000:
- minskad mängd röda blodkroppar vilket kan leda till blek hud och orsaka svaghet och andfåddhet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter, dåsighet
- krampanfall, yrsel, snurrande känsla, myrkrypningar, stickningar eller domningar, smakförändringar
- förstoppning, matsmältningsbesvär, gasspänningar, muntorrhet
- muskelsmärta
- leverskador och gulfärgning av hud och ögon (gulsot)
- strimmor i huden, blåsbildning (nässelutslag), klåda, svettningar
- trötthet, allmän olustkänsla, feber

Sällsynta biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 10 000:
- minskat antal vita blodkroppar som hjälper till att försvara kroppen mot infektioner och minskat antal blodkroppar som hjälper till att stoppa blödningar
- röd eller lila missfärgning av huden som kan orsakas av minskat antal blodplättar eller andra förändringar i blodet
- förhöjda blodkolesterol- och blodfettvärden
- sänkt halt av kalium i blodet
- skakningar
- onormalt EKG, förändringar i puls eller hjärtrytm
- leversvikt
- allergiska reaktioner (ibland allvarliga), däribland utbredda utslag med blåsbildning och flagande hud, svåra hudreaktioner och svullnad av läppar eller ansikte
- håravfall

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DIFLUCAN SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 30 °C.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är flukonazol. Varje kapsel innehåller 50 mg, 100 mg, 150 mg eller 200 mg flukonazol.
- Övriga innehållsämnen är:

Kapselns innehåll: laktosmonohydrat, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, magnesiumstearat och natriumlaurilsulfat.

Kapselhöljets innehåll:
50 mg hård kapsel: gelatin, titandioxid (E171) och patentblå V (E131)
100 mg hård kapsel: gelatin, titandioxid (E171), erytrosin (E127) och patentblå V (E131)
150 mg hård kapsel: gelatin, titandioxid (E171) och patentblå V (E131)
200 mg hård kapsel: gelatin, titandioxid (E171), erytrosin (E127) och indigokarmin (E 132).

Tryckfärg: Shellack (glasering), svart järnoxid, n-butylalkohol, dehydrerad alkohol, renat vatten, propylenglykol, denaturerad sprit, isopropanol, stark ammoniak, kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Diflucan 50 mg hård kapsel har en vit del (stomme) och en turkosblå del (hätta). ”FLU-50” och ”Pfizer” är tryckt med svart färg på kapseln.
- Diflucan 100 mg hård kapsel har en vit del (stomme) och en blå del (hätta). ”FLU-100” och ”Pfizer” är tryckt med svart färg på kapseln.
- Diflucan 150 mg hård kapsel har en turkosblå del (stomme) och en turkosblå del (hätta). ”FLU-150” och ”Pfizer” är tryckt med svart färg på kapseln.
- Diflucan 200 mg hård kapsel har en vit del (stomme) och en lila del (hätta). ”FLU-150” och ”Pfizer” är tryckt med svart färg på kapseln.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg och 200 mg finns i förpackningar om 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 och 500 hårda kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida. [Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 5 mg/ml oral lösning
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
flukonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Diflucan är och vad det används för
2. Innan du använder Diflucan
3. Hur du använder Diflucan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diflucan ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD DIFLUCAN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Diflucan tillhör en grupp läkemedel som används mot svampinfektioner. Den aktiva substansen är flukonazol.

Diflucan används för att behandla infektioner som orsakas av svamp, och kan också användas för att förebygga att man får en svampinfektion. Den vanligaste orsaken till svampinfektioner är en jästsvamp vid namn *Candida*.

Vuxna

Du kan få denna medicin av läkare för behandlling av följande svampinfektioner:
- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan
- Koccidioidomykoser - en lungsjukdom
- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.
- Svampinfektion i munnensom påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge inflammation i munslemhinnan vid användning av tandprotes
- Svampinfektion i slida eller på penis (genital svampinfektion)
- Hudinfektioner – t.ex. fotsvamp, ringorm, ljumsksvamp, nagelinfektion

Du kan också få Diflucan för att:
- förebygga att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer
- förebygga att svampinfektion i munnen återkommer.
- förebygga återkommande svampinfektion i slidan
- förebygga infektioner orsakade av *Candida* (om du har försvagat immunförsvar)

Barn och ungdomar (0 till 17 år)

Du kan få denna medicin av din läkare för att behandla dessa typer av svampinfektioner:
- Svampinfektion i munnen – infektion som påverkar slemhinnan i mun och svalg
- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.

- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan

Du kan också få Diflucan för att:
– förebyggaa infektioner orsakade av *Candida*(om du har försvagat immunförsvar).
– förebygga att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer.

2. INNAN DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd inte Diflucan om du:
- är allergisk (överkänslig) mot flukonazol, mot andra läkemedel du har tagit för att behandla en svampinfektion eller något av övriga innehållsämnen i Diflucan. Symtomen kan vara klåda, hudrodnad eller svårigheter att andas.
- tar astemizol eller terfenadin (antihistamin för behandling av allergier)
- tar cisaprid (mot magbesvär)
- tar pimozid (används för behandling av psykiska besvär)
- tar kinidin (används för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
- tar erytromycin (antibiotikum för behandling av infektioner).

Var särskilt försiktig med Diflucan

Tala om för din läkare om du:
- har lever- eller njurproblem
- har någon hjärtsjukdom, t.ex. oregelbunden hjärtrytm
- har onormala halter av kalium, kalcium eller magnesium i blodet
- utvecklar allvarliga hudreaktioner (klåda, rodnad av huden eller svårigheter att andas)

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare **omedelbart** om du tar astemizol, terfenadin (ett antihistamin för behandling av allergi) eller cisaprid (mot magbesvär) eller pimozid (används för behandling av psykiska besvär) eller kinidin (används för att behandla oregelbunden hjärtrytm) eller erytromycin (ett antibiotikum för behandling av infektioner) då dessa inte ska tas tillsammans med Diflucan (se avsnitt ”Använd inte Diflucan om du”).

Det finns några mediciner som kan påverkas av eller påverka Diflucan.

Berätta för din läkare om du tar någon av följande mediciner:

- rifampicin, rifabutin (antibiotika mot infektioner)
- alfentanil, fentanyl (används som bedövningsmedel)
- amitriptyline, nortriptylin (används för behandling av depression)
- amfotericin B, vorikonazol (mot svampinfektion)
- blodförtunnande läkemedel (t. ex. warfarin) för att förhindra blodkroppar
- bensodiazepiner (t. ex. midazolam, triazolam) som används mot sömnlöshet eller ångest
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mot högt blodtryck)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (används efter transplantationer)
- cyklosfosfamid, vinkaalkaloider (t. ex. vinkristin, vinblastin) som används för att behandla cancer
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (t. ex. atorvastatin, simvastatin och fluvastatin) som används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- metadon (mot smärta)
- celecoxib, fluribiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID)

- p-piller
- prednison (steroid)
- zidovudin (även kallat AZT) eller sakvinavir (används vid behandling av HIV)
- läkemedel mot diabetes såsom klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (mot astma)
- A-vitamin (näringstillskott)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Diflucan med mat och dryck

Diflucan kan tas oberoende av måltid.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid, försöker att bli gravid eller ammar. Du bör inte ta Diflucan om du är gravid eller ammar om inte din läkare sagt till dig att göra det.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Vid bilkörning och när du använder maskiner bör du tänka på att du kan drabbas av yrsel eller krampanfall under behandlingen.

Viktig information om några av innehållsämnena i Diflucan

Diflucan innehåller sackaros (socker).
- Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.
- Doser om 10 ml innehåller 1,3 g socker. Detta bör beaktas om du har diabetes.
- Kan vara skadligt för tänderna om användningen överstiger 2 veckor.

Diflucan innehåller också glycerol. Glycerol kan ge huvudvärk, magbesvär och diarré.

3. HUR DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd alltid medicinen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du bör ta läkemedlet vid samma tidpunkt varje dag

I tabellen nedan visas de vanliga doserna för olika infektioner.

Vuxna

Infektion	**Dos**
För att behandla hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	400 mg den första dagen,därefter 200 mg till 400 mg en gång dagligen under 6 till 8 veckor eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att förebygga att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	200 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta

För att behandla koccidioidomykos	200 mg till 400 mg en gång dagligen från 11 månader upp till 24 månader eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att behandla invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	800 mg den första dagen, därefter 400 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta
Svampinfektion i munnen som påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge inflammation i munslemhinnan vid användning av tandprotes	200 mg till 400 mg den första dagen, därefter 100 mg till 200 mg tills läkaren säger att du kan sluta
För att behandla svampinfektion i munnen – dosen beror på var infektionen sitter	50 mg till 400 mg en gång dagligen under 7 till 30 dagar tills läkaren säger att du kan sluta
För att förebygga svampinfektioner som påverkar slemhinnan i mun ochsvalg	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka så länge du löper risk att få en infektion
För att behandla genital svampinfektion	150 mg som engångsdos
För att förebygga återkommande svampinfektion i slidan	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) och sedan en gång per vecka i 6 månder så länge du löper risk att få en infektion
För att behandla svampinfektioner på hud och naglar	Beroende på ställe för infektionen 50 mg en gång dagligen, 150 mg en gång per vecka, 300 till 400 mg en gång i veckan i 1 till 4 veckor (upp till 6 veckor vid fotsvamp, vid behandling av nagelinfektion tills den infekterade nageln har ersatts)
För att förebyggaa fektioner orsakade av *Candida* (om du har försvagat immunförsvar)	200 mg till 400 mg en gång dagligen så länge du löper risk att få en infektion

Ungdomar mellan 12 och 17 år

Använd dosen som läkaren ordinerar (enligt rekommendationerna för antingen vuxna eller barn).

Barn upp till 11 år

Den maximala dosen för barn är 400 mg dagligen.

Dosen baseras på barnets vikt i kg.

Infektion	**Daglig dos**
Svampinfektioner i munnen och halsinfektioner som orsakats av *Candida* – dos och behandlingslängd beror på hur svår infektionen är och var den sitter	3 mg per kg kroppsvikt (6 mg per kg kroppsvikt kan ges den första dagen)
Hjärnhinneinflammation som orsakats av kryptokocker eller invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	6 mg till 12 mg per kg kroppsvikt
För att förebygga att barnet får en infektioner som orsakade av *Candida* (om barnet har försvagat immunförsvar)	3 mg till 12 mg per kg kroppsvikt

Barn mellan 0 och 4 veckor

Barn mellan 3 och 4 veckor:
Samma dos som ovan ges varannan dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt varannan dag (48 timmar).

Barn yngre än 2 veckor:
Samma dos som ovan ges var tredje dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt var tredje dag (72 timmar).

Läkaren kan ordinera andra doser än de som anges här. Använd alltid Diflucan enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Äldre

Den vanliga dosen för vuxna kan användas såvida du inte har njurproblem.

Patienter med njurproblem

Din läkare kan ändra dosen beroende på din njurfunktion.

Om du har tagit för stor mängd av Diflucan

Du kan må dåligt om du tar för mycket Diflucan på en gång. Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus. Symtomen på en möjlig överdos kan vara att du börja höra, se, känna och tänka saker som inte är på riktigt (hallucinationer och paranoida beteenden). Behandling av symtomen och magsköljning kan behövas vid överdosering.

Om du har glömt att ta Diflucan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen. Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du inte ta den glömda dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Diflucan orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Några personer utvecklar **allergiska reaktioner**, även om det är sällsynt med allvarliga allergiska reaktioner**.** Om du får några av följande symtom **ska du genast kontakta din läkare.**

- plötslig pipande andning, svårigheter att andas eller en trång känsla i bröstet
- svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar
- klåda över hela kroppen, hudrodnad eller kliande, röda fläckar
- hudutslag
- svåra hudreaktioner, t.ex. ett utslag med blåsbildning (detta kan påverka mun och tunga).

Diflucan kan påverka din lever. Tecken på leverpåverkan inkluderar:
- trötthet
- minskad aptit
- kräkningar
- gulaktig hud eller gulaktiga ögonvitor (gulsot).

Om något av detta inträffar, sluta ta Diflucan och kontakta din läkare omedelbart.

Andra biverkningar
Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Vanliga biverkningar som drabbar mellan 1 till 10 användare av 100:
- huvudvärk
- obehagskänsla i magen, diarré, illamående, kräkningar
- förhöjda levervärden
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 1 000:
- minskad mängd röda blodkroppar vilket kan leda till blek hud och orsaka svaghet och andfåddhet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter, dåsighet
- krampanfall, yrsel, snurrande känsla, myrkrypningar, stickningar eller domningar, smakförändringar
- förstoppning, matsmältningsbesvär, gasspänningar, muntorrhet
- muskelsmärta
- leverskador och gulfärgning av hud och ögon (gulsot)
- strimmor i huden, blåsbildning (nässelutslag), klåda, svettningar
- trötthet, allmän olustkänsla, feber

Sällsynta biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 10 000:
- minskat antal vita blodkroppar som hjälper till att försvara kroppen mot infektioner och minskat antal blodkroppar som hjälper till att stoppa blödningar
- röd eller lila missfärgning av huden som kan orsakas av minskat antal blodplättar eller andra förändringar i blodet
- förhöjda blodkolesterol- och blodfettvärden
- sänkt halt av kalium i blodet
- skakningar
- onormalt EKG, förändringar i puls eller hjärtrytm
- leversvikt
- allergiska reaktioner (ibland allvarliga), däribland utbredda utslag med blåsbildning och flagande hud, svåra hudreaktioner och svullnad av läppar eller ansikte
- håravfall

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DIFLUCAN SKA FÖRVARAS

- Inga särskilda förvaringsanvisningar
- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på flaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Efter öppnande bör Diflucan användas i maximalt 30 dagar.
- Använd ej detta läkemedel om du ser tecken på försämringar såsom konstig lukt, missfärgning, synliga partiklar eller kristallisering.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är flukonazol.
- Övriga innehållsämnen är: sackaros, glycerol 85 %, renat vatten, citronsyramonohydrat, natriumcitrat och körsbärsarom.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Diflucan är en klar, färglös till svagt gul lösning med högre viskositet än vatten och tillhandahålls i en bärnstensgul glasflaska med en skruvkork innehållande 750 mg flukonazol. Förpackningsstorlek 150 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida [Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 10 mg/ml pulver till oral suspension
Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 40 mg/ml pulver till oral suspension

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
flukonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Diflucan är och vad det används för
2. Innan du använder Diflucan
3. Hur du använder Diflucan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diflucan ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD DIFLUCAN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Diflucan tillhör en grupp läkemedel som används mot svampinfektioner. Den aktiva substansen är flukonazol.

Diflucan används för att behandla infektioner som orsakas av svamp, och kan också användas för att förebygga att man får en svampinfektion. Den vanligaste orsaken till svampinfektioner är en jästsvamp vid namn *Candida*.

Vuxna

Du kan få denna medicin av läkare för behandling av följande svampinfektioner:
- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan
- Koccidioidomykoser - en lungsjukdom
- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.
- Svampinfektion - infektion som påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge inflammation i munslemhinnan vid användning av tandprotes
- Svamp-infektion i slida eller på penis (genital svampinfektion)
- Hudinfektioner – t.ex. fotsvamp, ringorm, ljumsksvamp, nagelinfektion

Du kan också få Diflucan för att:
- förebygga att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer.
- förebygga en candidainfektion.
- förebygga återkommandesvampinfektion i slidan
- förebyggaa infektioner orsakade av *Candida* (omdu har försvagat immunförsvar)

Barn och ungdomar (0 till 17 år)
Du kan få denna medicin av din läkare för att behandla dessa typer av svampinfektioner:
- Svampinfektion i munnen – infektion som påverkar slemhinnan i mun ochsvalg

- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.
- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan

Du kan också få Diflucan för att:
– förebyggaa infektioner orsakade av *Candida* (om ddu har försvagat immunförsvar).
– förebyggaa att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer.

2. INNAN DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd inte Diflucan om du:
- är allergisk (överkänslig) mot flukonazol, mot andra läkemedel du har tagit för att behandla en svampinfektion eller något av övriga innehållsämnen i Diflucan. Symtomen kan vara klåda, hudrodnad eller svårigheter att andas.
- tar astemizol eller terfenadin (antihistamin för behandling av allergier)
- tar cisaprid (mot magbesvär)
- tar pimozid (används för behandling av psykiska besvär)
- tar kinidin (används för behandling avoregelbunden hjärtrytm)
- tar erytromycin (antibiotikum för behandling av infektioner)

Var särskilt försiktig med Diflucan

Tala om för din läkare om du:
- har lever- eller njurproblem
- har någon hjärtsjukdom, t.ex. oregelbunden hjärtrytm
- har onormala halter av kalium, kalcium eller magnesium i blodet
- utvecklar allvarliga hudreaktioner (klåda, rodnad av huden eller svårigheter att andas)

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare **omedelbart** om du tar astemizol, terfenadin (ett antihistamin för behandling av allergi) eller cisaprid (används mot magbesvär) eller pimozid (används för behandling av psykiska besvär) eller kinidin (används för att behandla oregelbunden hjärtrytm) eller erytromycin (ett antibiotikum för behandling av infektioner) då dessa inte ska tas tillsammans med Diflucan (se avsnitt ”Använd inte Diflucan om du”).

Det finns några mediciner som kan påverkas av eller påverka Diflucan.

Berätta för din läkare om du tar någon av följande mediciner:

- rifampicin, rifabutin (antibiotika mot infektioner)
- alfentanil, fentanyl (används som bedövningsmedel)
- amitriptylin, nortriptylin (används för behandling av depression)
- amfotericin B, vorikonazol (mot svampinfektion)
- blodförtunnande läkemedel (t. ex. warfarin) för att förhindra blodproppar
- bensodiazepiner (t. ex. midazolam, triazolam) som används mot sömnlöshet eller ångest
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mot högt blodtryck)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (används efter transplantationer)
- cyklosfosfamid, vinkaalkaloider (t. ex. vinkristin, vinblastin) som används för att behandla cancer
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (t. ex. atorvastatin, simvastatin och fluvastatin) som används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- metadon (mot smärta)

- celecoxib, fluribiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID)
- p-piller
- prednison (steroid)
- zidovudin (även kallat AZT) eller sakvinavir (används vid behandling av HIV)
- läkemedel mot diabetes såsom klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (mot astma)
- A-vitamin (näringstillskott)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Användning av Diflucan med mat och dryck

Diflucan kan tas oberoende av måltid.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid, försöker att bli gravid eller ammar. Du bör inte ta Diflucan om du är gravid eller ammar om inte din läkare sagt till dig att göra det.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Vid bilkörning och när du använder maskiner bör du tänka på att du kan drabbas av yrsel eller krampanfall under behandlingen.

Viktig information om några av innehållsämnena i Diflucan

Diflucan pulver till oral suspension innehåller sackaros (socker).
- Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.
- Doser om 10 ml innehåller 5,6 g eller mer socker. Dettabör beaktas om du har diabetes.
- Kan vara skadligt för tänderna om användningen överstiger 2 veckor.

3. HUR DU ANVÄNDER DIFLUCAN

Använd alltid medicinen enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Det är bäst att ta läkemedlet vid samma tidpunkt varje dag.

I tabellen nedan visas de vanliga doserna för olika infektioner.

Vuxna

Infektion	**Dos**
För att behandla hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	400 mg den första dagen, därefter 200 mg till 400 mg en gång dagligen under 6 till 8 veckor eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att förebyggaa att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	200 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta

För att behandla koccidioidomykos	200 mg till 400 mg en gång dagligen från 11 månader upp till 24 månader eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att behandla invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	800 mg den första dagen, därefter 400 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta
Svampinfektion i munnen som påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge inflammation vid användning av tandprotes	200 mg till 400 mg den första dagen, därefter 100 mg till 200 mg tills läkaren säger att du kan sluta
För att behandla oral torsk – dosen beror på exakt var infektionen sitter	50 mg till 400 mg en gång dagligen under 7 till 30 dagar tills läkaren säger att du kan sluta
För att förebygga svampinfektioner i mun och svalg	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka så länge du löper risk att få en infektion
För att behandla genital svampinfektion	150 mg som engångsdos
För att förebygga återkommande svampinfektion i slidan	150 mg var tredje dag i totalt 3 doser (dag 1, 4 och 7) och sedan en gång per vecka i 6 månder så länge du löper risk att få en infektion
För att behandla svampinfektioner på hud och naglar	Beroende på ställe för infektionen 50 mg en gång dagligen, 150 mg en gång per vecka, 300 till 400 mg en gång i veckan i 1 till 4 veckor (upp till 6 veckor vid fotsvamp, vid behandling av nagelinfektion tills den infekterade nageln har ersatts)
För att förebyggainfektioner orsakade av *Candida*	200 mg till 400 mg en gång dagligen så länge du löper risk att få en infektion

Ungdomar mellan 12 och 17 år

Använd dosen som läkaren ordinerar (enligt rekommendationerna för antingen vuxna eller barn).

Barn upp till 11 år

Den maximala dosen för barn är 400 mg dagligen.

Dosen baseras på barnets vikt i kg.

Infektion	**Daglig dos**
Svampinfektioner i munnen och halsinfektioner som orsakats av *Candida* – dos och behandlingslängd beror på hur svår infektionen är och var den sitter	3 mg per kg kroppsvikt (6 mg per kg kroppsvikt kan ges den första dagen)
Hjärnhinneinflammation som orsakats av kryptokocker eller invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	6 mg till 12 mg per kg kroppsvikt
För att förebyggaa att barnet får infektioner orsakade av *Candida* (om barnet har färsvagat immunförsvar)	3 mg till 12 mg per kg kroppsvikt

Barn mellan 0 och 4 veckor

Barn mellan 3 och 4 veckor:
Samma dos som ovan ges varannan dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt varannan dag (48 timmar).

Barn yngre än 2 veckor:
Samma dos som ovan ges var tredje dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt var tredje dag (72 timmar).

Läkaren kan ordinera andra doser än de som anges här. Använd alltid Diflucan enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Äldre

Den vanliga dosen för vuxna kan användas såvida du inte har njurproblem.

Patienter med njurproblem

Din läkare kan ändra dosen beroende på din njurfunktion.

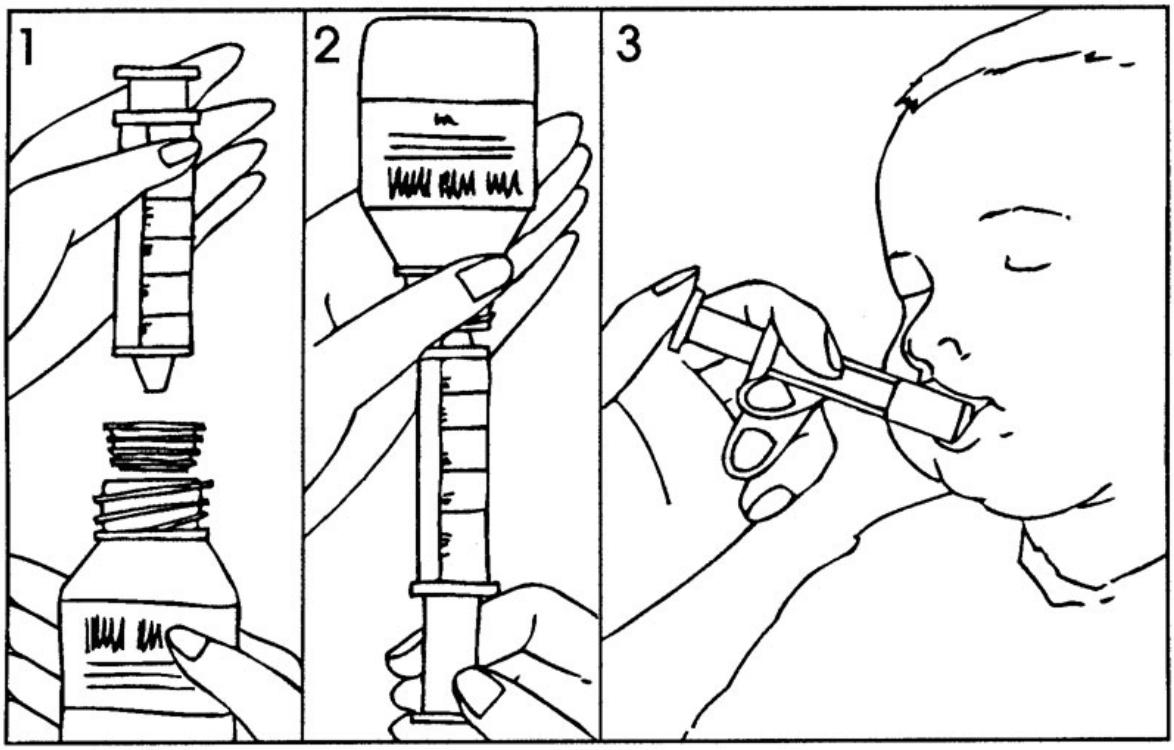
Instruktioner för blandningen av suspensionen:

Det är rekommenderat att apotekspersonal bereder Diflucan pulver till oral lösning före den ges till dig. Instruktioner finns i ett avsnitt av denna bipacksedel avsedd för sjukvårdspersonal.

Användaranvisning:

Skaka den förslutna flaskan med suspension före varje användning.

Användaranvisning för barnsprutan: (endast relevant om denna förpackning tillhandahålls i ditt land)
Skaka suspensionen noga.
1. Öppna flaskan (säkerhets lock)
2. Sätt i adaptern som finns i sprutan i flaskans hals (se figur 1)
3. Vänd flaskan med sprutan upp och ned och dra upp den mängd suspension som förskrivits av läkaren (se figur 2). Graderingen på sprutan visas i ml. Den maximala dosen för barn är 400 mg dagligen (se avsnitt 3)
4. Ta bort sprutan ifrån flaskan
5. För yngre barn kan läkemedlet ges direkt in i munnen från sprutan. Barnet ska vara upprätt under administreringen. Rikta sprutan mot insidan av kinden, spruta långsamt in suspensionen i barnets mun (se figur 3). För äldre barn kan suspensionen ges på en sked och drickas av barnet.
6. Rengör sprutan efter användning.
7. Tillslut flaskan väl, adaptern kommer att vara kvar i flaskans hals.



Om du har tagit för stor mängd av Diflucan

Du kan må dåligt om du tar för mycket Diflucan på en gång. Kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus. Symtomen på en möjlig överdos kan vara att du börja höra, se, känna och tänka saker som inte är på riktigt (hallucinationer och paranoida beteenden). Behandling av symtomen och magsköljning kan behövas vid överdosering.

Om du har glömt att ta Diflucan

Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen. Om du glömmer en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du inte ta den glömda dosen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Diflucan orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Några personer utvecklar **allergiska reaktioner**, även om det är sällsynt med allvarliga allergiska reaktioner**.** Om du får några av följande symtom **ska du genast kontakta din läkare.**

- plötslig pipande andning, svårigheter att andas eller en trång känsla i bröstet
- svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar
- klåda över hela kroppen, hudrodnad eller kliande, röda fläckar
- hudutslag
- svåra hudreaktioner, t.ex. ett utslag med blåsbildning (detta kan påverka mun och tunga).

Diflucan kan påverka din lever. Tecken på leverpåverkan inkluderar:
- trötthet
- minskad aptit
- kräkningar
- gulaktig hud eller gulaktiga ögonvitor (gulsot).
-

Om något av detta inträffar, sluta ta Diflucan och **kontakta din läkare omedelbart.**

Andra biverkningar

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Vanliga biverkningar som drabbar mellan 1 till 10 användare av 100:
- huvudvärk
- obehagskänsla i magen, diarré, illamående, kräkningar
- förhöjda levervärden
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 1 000:
- minskad mängd röda blodkroppar vilket kan leda till blek hud och orsaka svaghet och andfåddhet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter, dåsighet
- krampanfall, yrsel, snurrande känsla, myrkrypningar, stickningar eller domningar, smakförändringar
- förstoppning, matsmältningsbesvär, gasspänningar, muntorrhet
- muskelsmärta
- leverskador och gulfärgning av hud och ögon (gulsot)
- strimmor i huden, blåsbildning (nässelutslag), klåda, svettningar
- trötthet, allmän olustkänsla, feber

Sällsynta biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 10 000:
- minskat antal vita blodkroppar som hjälper till att försvara kroppen mot infektioner och minskat antal blodkroppar som hjälper till att stoppa blödningar
- röd eller lila missfärgning av huden som kan orsakas av minskat antal blodplättar eller andra förändringar i blodet
- förhöjda blodkolesterol- och blodfettvärden
- sänkt halt av kalium i blodet
- skakningar
- onormalt EKG, förändringar i puls eller hjärtrytm
- leversvikt
- allergiska reaktioner (iblandallvarliga), däribland utbredda utslag med blåsbildning och flagande hud, svåra hudreaktioner och svullnad av läppar eller ansikte
- håravfall

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR DIFLUCAN SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Pulver till oral suspension (60 mg flaska):

- Tillslut flaskan väl. Förvaras vid högst 25ºC.
- Pulver till oral suspension (175 ml flaska):
- Förvara pulvret vid högst 25 °C. Tillslut flaskan väl.
- Efter beredning ska suspensionen förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.
- Hållbarheten hos den beredda suspensionen är 28 dagar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är flukonazol.
- Övriga innehållsämnen är: sackaros, vattenfri kolloidal kiseldioxid, titandioxid (E 171), xantangummi, natriumcitrat, vattenfri citronsyra, natriumbensoat, apelsinarom (innehållande apelsinolja och maltodextrin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

För 60 ml flaska
- Diflucan 10 mg/ml och 40 mg/ml pulver till oral suspension är ett torrt, vitt till benvitt pulver. Efter tillförsel av vatten till pulvret (enligt instruktion för sjukvårdspersonal) fås en apelsinsmakande suspension innehållande motsvarande 10 mg eller 40 mg flukonazol per ml.
- I varje flaska ger blandningen av pulver och vatten en suspension om 35 ml.
- En 5 ml mätsked och/eller en 5 ml graderad spruta med en flaskadapter kan också tillhandahållas för att uppmäta en korrekt dos.

För 175 ml flaska
- Diflucan 10 mg/ml pulver till oral suspension är ett torrt, vitt till benvitt pulver. Efter tillförsel av vatten till pulvret (enligt instruktion för sjukvårdspersonal) fås en apelsinsmakande suspension innehållande motsvarande 10 mg flukonazol per ml.
- I varje flaska ger blandningen av pulver och vatten en suspension om 100 ml.
- En mätkopp tillhandahålls också för att uppmäta en korrekt dos.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]>

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner för beredning av suspensionen:
Den rekonstituerade suspensionen ger en vit till benvit suspension med smak av apelsin efter beredning.

För 60 ml flaska:
1. Knäpp på flaskan så att pulvret lossnar.
2. Tillsätt en liten mängd renat vatten och skaka kraftigt. Tillsätt vatten upp till den markerade nivån för flaskan (detta motsvarar 24 ml vatten).
3. Skaka noga i 1 till 2 minuter för att få en homogen suspension.
4. Skriv utgångsdatumet för den färdigberedda suspensionen på flaskans etikett (hållbarheten för den blandade suspensionen är 28 dagar).

För 175 ml flaska (endast relevant om denna förpackning tillhandahålls i ditt land):
1. Knäpp på flaskan för att frigöra pulvret.
2. Mät upp 66 ml av destillerat vatten och tillsätt vattnet till flaskan.
3. Skaka noga i 1 till 2 minuter för att få en homogen suspension.
4. Skriv utgångsdatumet för den färdigberedda suspensionen på flaskans etikett (hållbarheten för den blandade suspensionen är 28 dagar).

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Diflucan och tillhörande namn (se bilaga I) 2 mg/ml infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
flukonazol

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Diflucan är och vad det används för
2. Innan Diflucan ges
3. Hur Diflucan ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Diflucan ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD DIFLUCAN ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Diflucan tillhör en grupp läkemedelsom används mot svampinfektioner. Den aktiva substansen är flukonazol.

Diflucan används för att behandla infektioner som orsakas av svamp och kan också användas för att förebygga att man får en svampinfektion. Den vanligaste orsaken till svampinfektioner är en jästsvamp vid namn *Candida*.

Vuxna

Du kan få denna medicin av läkare för behandling av följande svampinfektioner:
- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan
- Koccidioidomykoser - en lungsjukdom
- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.
- Svampinfektion som påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge munömhet vid användning av tandprotes
-

Du kan också få Diflucan för att:
- förebyggaa att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer.
- förebygga attsvampinfektion i munnen återkommer.
- förebyggaa infektioner orsakade av *Candida* (om du har försvagat immunförsvar)

Barn och ungdomar (0 till 17 år)

Du kan få denna medicin av din läkare för att behandla dessa typer av svampinfektioner:
- Svampinfektion i munnen – infektion som påverkar slemhinnan i mun och svalg
- Infektioner orsakade av *Candida* och som finns i blodbanan, inre organ (t.ex. hjärta, lungor) eller urinvägarna.
- Hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker - svampinfektion i hjärnan

Du kan också få Diflucan för att:
– Förebygga infektioner orsakade av *Candida* (om du har försvagat immunförsvar).
– förebyggaa att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker återkommer.

2. INNAN DIFLUCAN GES

Du ska inte bli behandlad med Diflucan om du:
- är allergisk (överkänslig) mot flukonazol, mot andra läkemedel du har tagit för att behandla en svampinfektion eller något av övriga innehållsämnen i Diflucan. Symtomen kan vara klåda, hudrodnad eller svårigheter att andas.
- tar astemizol eller terfenadin (antihistamin för behandling av allergier)
- tar cisaprid (mot magbesvär)
- tar pimozid (används för behandling av psykiska besvär)
- tar kinidin (används för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
- erytromycin (antibiotikum för behandling av infektioner).

Var särskilt försiktig med Diflucan

Tala om för din läkare om du:
- har lever- eller njurproblem
- har någon hjärtsjukdom, t.ex. oregelbunden hjärtrytm
- har onormala halter av kalium, kalcium eller magnesium i blodet
- utvecklar allvarliga hudreaktioner (klåda, rodnad av huden eller svårigheter att andas).

Användning av andra läkemedel

Informera din läkare **omedelbart** om du tar astemizol, terfenadin (ett antihistamin för behandling av allergi) eller cisaprid (används mot magbesvär) eller pimozid (används för behandling av psykiska besvär) eller kinidin (används för att behandla oregelbunden hjärtrytm) eller erytromycin (ett antibiotikum för behandling av infektioner) då dessa inte ska tas tillsammans med Diflucan (se avsnitt ”Använd inte Diflucan om du”).

Det finns några mediciner som kan påverkas av eller påverka Diflucan.
Berätta för din läkare om du tar någon av följande mediciner:

- rifampicin, rifabutin (antibiotika mot infektioner)
- Alfentanil, fentanyl (används som bedövningsmedel)
- Amitriptylin, nortriptylin (används för behandling mot depression)
- amfotericin B, vorikonazol (mot svampinfektion)
- blodförtunnande läkemedel (t. ex. warfarin) för att förhindra blodkroppar
- bensodiazepiner (t. ex. midazolam, triazolam) som används mot sömnlöshet eller ångest
- karbamazepin, fenytoin (motepilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mot högt blodtryck)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (används efter transplantationer)
- cyklosfosfamid, vinkaalkaloider (t. ex. vinkristin, vinblastin) som används för att behandla cancer
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (t.ex. atorvastatin, simvastatin och fluvastatin) som används för att sänka kolesterolhalten i blodet
- metadon (mot smärta)
- celecoxib, fluribiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxikam, meloxikam, diklofenak (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel, NSAID)
- p-piller
- prednison (steroid)
- zidovudin (även kallat AZT) eller sakvinavir (används vid behandling av HIV)

- läkemedel mot diabetes såsom klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (mot astma)
- A-vitamin (näringstillskott)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Tala om för din läkare om du är gravid, försöker att bli gravid eller ammar. Läkaren avgör om du ska behandlas med Diflucan.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Vid bilkörning och när du använder maskiner bör du tänka på att du kan drabbas av yrsel eller krampanfall under behandlingen.

Viktig information om några av innehållsämnena i Diflucan

Diflucan innehåller 0,154 mmol natrium per ml. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig diet.

3. HUR DIFLUCAN GES

Detta läkemedel kommer att ges till dig av läkare eller sjuksköterska som en långsam injektion (infusion) i en ven. Diflucan tillhandahålls som en lösning och kommer inte att spädas ytterligare. Det finns mer information för sjukvårdspersonal i avsnittet sist i bipacksedeln.

I tabellen nedan visas de vanliga doserna för olika infektioner. Rådfråga din läkare eller sjuksköterska om du är osäker på varför du får Diflucan.

Vuxna

Infektion	**Dos**
För att behandla hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	400 mg den första dagen, därefter 200 mg till 400 mg en gång dagligen under 6 till 8 veckor eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att förebyggaa att hjärnhinneinflammation orsakad av kryptokocker	200 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta
För att behandla koccidioidomykos	200 mg till 400 mg en gång dagligen från 11 månader upp till 24 månader eller längre vid behov. Ibland ökas dosen upp till 800 mg
För att behandla invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	800 mg den första dagen, därefter 400 mg en gång dagligen tills läkaren säger att du kan sluta
Svampinfektion i munnen som påverkar slemhinnan i mun, svalg och kan ge inflammation i munslemhinnan vid användning av tandprotes	200 mg till 400 mg den första dagen, därefter 100 mg till 200 mg tills läkaren säger att du kan sluta

För att behandla svampinfektion i munnen (torsk) – dosen beror på exakt var infektionen sitter	50 mg till 400 mg en gång dagligen under 7 till 30 dagar tills läkaren säger att du kan sluta
För att förebyggaa att svampinfektioner som påverkar slemhinnan i mun ochsvalg	100 mg till 200 mg en gång dagligen eller 200 mg tre gånger per vecka så länge du löper risk att få en infektion
För att förebygga infektioner orsakadeav *Candida* (om du har försvagat immunförsvar)	200 mg till 400 mg en gång dagligen så länge du löper risk att få en infektion

Ungdomar mellan 12 och 17 år

Använd dosen som läkaren ordinerar (enligt rekommendationerna för antingen vuxna eller barn).

Barn upp till 11 år

Den maximala dosen för barn är 400 mg dagligen.

Dosen baseras på barnets vikt i kg.

Infektion	**Daglig dos**
Svampinfektion i munnen och halsinfektioner som orsakats av *Candida* – dos och behandlingslängd beror på hur svår infektionen är och var den sitter	3 mg per kg kroppsvikt (6 mg per kg kroppsvikt kan ges den första dagen)
Hjärnhinneinflammation som orsakats av kryptokocker eller invärtes svampinfektioner som orsakats av *Candida*	6 mg till 12 mg per kg kroppsvikt
För att förebygga att barnet får infektioner orsakade av*Candida* (om barnet har försvagat immunsystem)	3 mg till 12 mg per kg kroppsvikt

Barn mellan 0 och 4 veckor

Barn mellan 3 och 4 veckor:
Samma dos som ovan ges varannan dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt varannan dag (48 timmar).

Barn yngre än 2 veckor:
Samma dos som ovan ges var tredje dag. Maximal dos är 12 mg per kg kroppsvikt var tredje dag (72 timmar).

Läkaren kan ordinera andra doser än de som anges här. Använd alltid Diflucan enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Äldre

Den vanliga dosen för vuxna kan användas såvida du inte har njurproblem.

Patienter med njurproblem

Din läkare kan ändra dosen beroende på din njurfunktion.

Om du har fått för stor mängd av Diflucan

Om du oroar dig för att ha fått för mycket Diflucan ska du omedelbart berätta detta för din läkare eller sjuksköterska. Symtomen på en möjlig överdos kan vara att du börja höra, se, känna och tänka saker som inte är på riktigt (hallucinationer och paranoida beteenden).

Om en dos av Diflucan glömts av

Då du kommer att få detta läkemedel under noggrann medicinsk övervakning är det inte troligt att en dos missas. Prata med din läkare eller apotekspersonal om du tror att en dos har missats.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Diflucan orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Några personer utvecklar **allergiska reaktioner**, även om det är sällsynt med allvarliga allergiska reaktioner**.** Om du får några av följande symtom **ska du genast kontakta din läkare.**

- plötslig pipande andning, svårigheter att andas eller en trång känsla i bröstet
- svullnad i ögonlock, ansikte eller läppar
- klåda över hela kroppen, hudrodnad eller kliande, röda fläckar
- hudutslag
- svåra hudreaktioner, t.ex. ett utslag med blåsbildning (detta kan påverka mun och tunga).

Diflucan kan påverka din lever. Tecken på leverpåverkan inkluderar:
- trötthet
- minskad aptit
- kräkningar
- gulaktig hud eller gulaktiga ögonvitor (gulsot)

Om något av detta inträffar, sluta ta Diflucan och kontakta din läkare omedelbart.

Andra biverkningar

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Vanliga biverkningar som drabbar mellan 1 till 10 användare av 100:
- huvudvärk
- obehagskänsla i magen, diarré, illamående, kräkningar
- förhöjda levervärden
- hudutslag

Mindre vanliga biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 1 000:
- minskad mängd röda blodkroppar vilket kan leda till blek hud och orsaka svaghet och andfåddhet
- minskad aptit
- sömnsvårigheter, dåsighet
- krampanfall, yrsel, snurrande känsla, myrkrypningar, stickningar eller domningar, smakförändringar
- förstoppning, matsmältningsbesvär, gasspänningar, muntorrhet
- muskelsmärta
- leverskador och gulfärgning av hud och ögon (gulsot)

- strimmor i huden, blåsbildning (nässelutslag), klåda, svettningar
- trötthet, allmän olustkänsla, feber

Sällsynta biverkningar som drabbar 1 till 10 användare av 10 000:
- minskat antalvita blodkroppar som hjälper till att försvara kroppen mot infektioner och minskat antal blodkroppar som hjälper till att stoppa blödningar
- röd eller lila missfärgning av huden som kan orsakas av minskat antal blodplättar eller andra förändringar i blodet
- förhöjda blodkolesterol- och blodfettvärden
- sänkt halt av kalium i blodet
- skakningar
- onormalt EKG, förändringar i puls eller hjärtrytm
- leversvikt
- allergiska reaktioner (iblandallvarliga), däribland utbredda utslag med blåsbildning och flagande hud, svåra hudreaktioner och svullnad av läppar eller ansikte
- håravfall

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

5. HUR DIFLUCAN SKA FÖRVARAS

- Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Injektionsflaskor av glas: Får ej frysas
- PVC-påsar: Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Produkten är avsedd för engångsbruk. Efter öppnandet ska oanvänd infusionslösning kasseras.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är flukonazol. Varje ml innehåller 2 mg flukonazol
- Övriga innehållsämnen är: natriumklorid, vatten för injektionsvätskor och natriumhydroxid (för pH-justering)

Utseende och förpackningsstorlekar
- Diflucan är en klar, färglös lösning utan synliga partiklar.
- Tillhandahålls antingen i en injektionsflaska av glas med 50 mg, 100 mg, 200 mg eller 400 mg flukonazol eller 1, 5, 10 eller 20 PVC-påsar innehållande totalt 200 mg eller 400 mg flukonazol.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

[Kompletteras nationellt]

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på {namn på medlemsstat/nationell myndighet} hemsida [Kompletteras nationellt]

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Intravenös infusion ska administreras vid en hastighet som inte överstiger 10 ml/minut. Diflucan är formulerad i en 9 mg/ml (0,9%) natriumklorid lösning för infusion, vardera 200 mg (100 ml) flaska innehåller 15 mmol av vardera Na+ och Cl-. Eftersom Diflucan är tillgänglig i en utspädd lösning med natriumklorid, ska infusionshastigheten övervägas hos patienter med ett kontrollerat natrium- eller vätskeintag.

Flukonazol infusionsvätska är blandbar med följande vätskor:
a) Glukos 50 mg/ml och 200 mg/ml (5 % och 20 %)
b) Ringer's lösning
c) Hartmann's lösning
d) Kaliumklorid i glukos
e) Natriumbikarbonat 42 mg/ml och 50 mg/ml (4,2 % och 5 %)
f) Aminosyn 35 mg/ml (3,5 %)
g) Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
h) Dialaflex (interperitonealdialysis lösning 6,36 %)

Flukonazol kan infunderas genom en befintlig infart med en av de ovan listade vätskorna. Även om inga specifika inkompatibiliteter har noterats, är blandning med andra läkemedel innan infusion inte att rekommendera.

Lösningen för infusion är endast för engångsbruk.

Från mikrobiologisk synvinkel, ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen ej används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsförhållanden före användningen, vilket normalt inte ska överskrida 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Spädning ska ske under aspektiska förhållanden. Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgningar före administrering. Lösningen ska endast användas om lösningen är klar och fri från partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.