

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆSSEDEL

Bemærk: Dette produktresumé, etikettering og indlægsseddel er den gyldige version på tidspunktet for Kommissionens beslutning.

Efter Kommissionens beslutning vil medlemslandets kompetente myndighed i samarbejde med referencemedlemslandet opdatere produktinformationen som påkrævet. Dette produktresumé, etikettering og indlægsseddel repræsenterer derfor ikke nødvendigvis den gældende tekst.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg kapsler.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 150 mg fluconazol.

Hjælpestoffer: Hver hård kapsel indeholder også 149,12 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler.

150 mg hårde gelatinekapsler har turkis bund og turkis top mærket med ”Pfizer” og koden ”FLU-150” med sort blæk. Kapselstørrelse nr. 1.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

- Akut vaginal candidiasis, når lokalbehandling ikke er relevant.
- *Candidal* balanitis, når lokalbehandling ikke er relevant.

Behandling kan startes, før identifikation og resultaterne af andre laboratorieundersøgelser foreligger. Den antiinfektive behandling skal justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Voksne

Enkeldosis 150 mg.

Særlige patientgrupper

Ældre

Patienter uden nedsat nyrefunktion skal have normal dosering.

Nedsat nyrefunktion

Fluconazol udskilles overvejende som uomdannet lægemiddel i urinen. Der kræves ingen ændring af enkelt dosisbehandlingen.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede tilgængelige data for patienter med nedsat leverfunktion. Fluconazol skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4. og 4.8).

Pædiatrisk population

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

Administrationsmåde

Kapslerne skal synkes hele og kan tages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for fluconazol, andre azolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

Samtidig behandling med terfenadin er kontraindiceret hos patienter, der får Diflucan 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsforsøg med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres af CYP3A4 som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin er kontraindiceret hos patienter, der får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nyresystemet

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

Lever og galdeveje

Diflucan er i sjældne tilfælde blevet forbundet med hepatotoksicitet, herunder letale tilfælde, primært hos patienter med alvorlige tilgrundliggende sygdomme. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem hepatotoksicitet og den totale døgndosis af fluconazol, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde var hepatotoksiciteten reversibel efter seponering.

Patienter, som udvikler unormale leverfunktionsværdier under behandling med fluconazol, skal monitoreres tæt for udvikling af mere alvorlige leverskader. Patienten skal informeres om mulige tegn på alvorlig leversygdom (vigtigst asteni, anoraksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot) og om straks at afbryde behandlingen og kontakte en læge.

Kardiovaskulær system

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

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande (se pkt. 4.3 og 4.5). Samtidig administration af andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via CYP3A4 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Det er blevet påvist, at den anbefalede terapeutiske dosis af halofantrin forlænger QTc-intervallet, og at det er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

Patienter har i sjældne tilfælde udviklet eksfoliative kutane reaktioner, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse under behandling med fluconazol. Aids-patienter er mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige hudreaktioner i forbindelse med mange lægemidler. Hvis der udvikles udslæt, der kan tilskrives fluconazol, hos en patient i behandling for en overfladisk svampeinfektion, skal fluconazol seponeres. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, skal de monitoreres tæt og fluconazol seponeres, hvis der udvikles *bulløse* læsioner eller *erythema* multiforme.

Overfølsomhed

I sjældne tilfælde er der rapporteret om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

CYP-isoenzymer

Fluconazol er en potent CYP2C9-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en hæmmer af CYP2C19. Patienter, der får Diflucan samtidig med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, og som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, skal monitoreres (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Patienter i samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjælpstoffer

Diflucan-kapsler indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:

Cisaprid: Der har været rapporter om hjertetilfælde, herunder *torsades de pointes*, hos patienter, som fik fluconazol sammen med cisaprid. Et kontrolleret forsøg har vist, at fluconazol 200 mg én gang dagligt sammen med cisaprid 20 mg 4 gange dagligt gav en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af cisaprid og forlængelse af QTc-intervallet. Samtidig behandling med fluconazol og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Eftersom der er set alvorlige hjertearytmier sekundært til forlænget QTc-interval hos patienter i behandling med antimykotiske azoler og terfenadin, er der udført interaktionsforsøg. Ét forsøg med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt øger plasmakoncentrationen af terfenadin signifikant. Samtidig behandling med fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten følges nøje.

Astemizol: Samtidig behandling med fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance, resulterende i en stigning i astemizols plasmakoncentration, som kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og astemizol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozid-plasmakoncentration kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Quinidin: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* og *in vivo*, kan samtidig administration af fluconazol og quinidin medføre hæmning af quinidins metabolisme. Behandling med quinidin er blevet associeret med QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Erythromycin: Ved samtidig anvendelse af fluconazol og erythromycin er der øget risiko for kardiotoxicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Samtidig behandling med fluconazol og erythromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler kan ikke anbefales:

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

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler medfører forsigtighedsregler og dosisjustering:

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

Rifampicin: Samtidig behandling med fluconazol og rifampicin resulterer i et 25% fald i AUC og en 20% kortere halveringstid for fluconazol. Dosisøgning af fluconazol bør overvejes til patienter, der behandles samtidig med fluconazol og rifampicin.

Interaktionsforsøg har vist, at der ikke sker klinisk signifikant ændring i absorptionen af oralt administreret fluconazol ved anvendelse sammen med føde, cimetidin, antacida eller efter helkropsstrålebehandling i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en potent hæmmer af CYP-isoenzym 2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4. Fluconazol er også en hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over de observerede/dokumenterede interaktioner anført nedenfor er der en risiko for øget plasmakonzentration af andre stoffer metaboliseret af CYP2C9 og CYP3A4 ved administration sammen med fluconazol. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af disse kombinationer, og patienterne bør følges nøje. Den enzymhæmmende effekt af fluconazol fortsætter i 4-5 dage efter ophør med fluconazolbehandling pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos raske forsøgspersoner steg AUC₁₀ for alfentanil til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af CYP3A4. Dosisjustering af alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol øger effekten af amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan evt. måles ved start af kombinationsbehandling og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør justeres, hvis nødvendigt.

Amphotericin B: Samtidig administration af fluconazol og amphotericin B hos inficerede normale og immunsupprimerede mus viste følgende resultater: en lille additiv antimykotisk effekt ved systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion ved intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans*, og antagonisme mellem de to lægemidler ved systemisk infektion med *A. fumigatus*. Det vides ikke, om resultaterne fra disse studier er klinisk signifikante.

Antikoagulantia: Som for andre antimykotiske azoler har erfaringer efter markedsføring vist blødningstilfælde (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med forlænget protrombintid hos patienter, der får fluconazol samtidig med warfarin. Ved samtidig be-

handling med fluconazol og warfarin var protrombintiden forlænget til op til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af warfarin-metabolismen via CYP2C9. Protrombintiden skal monitoreres nøje hos patienter, der får antikoagulantia af coumarin-typen samtidig med fluconazol. Dosisjustering af warfarin kan blive nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), f.eks. midazolam, triazolam: Efter oral administration af midazolam medførte fluconazol en væsentlig stigning i midazolams koncentration og en væsentligt øget psykomotorisk påvirkning. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og midazolam 7,5 mg øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 3,7 og 2,2 gange. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og triazolam 0,25 mg øgede triazolams AUC og halveringstid henholdsvis 4,4 og 2,3 gange. Potenseret og forlænget virkning af triazolam er set ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin er nødvendig hos patienter i behandling med fluconazol, bør det overvejes at give en mindre benzodiazepindosis, og patienterne bør monitoreres i passende grad.

Carbamazepin: Fluconazol hæmmer metabolismen af carbamazepin, og der er set stigning i serum-carbamazepin på ca. 30%. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan blive nødvendig afhængigt af koncentrationsmålinger/effekt.

Calciumantagonister: Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan muligvis øge den systemiske eksponering af calciumantagonister. Hyppig monitorering for bivirkninger anbefales.

Celecoxib: Under samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200 mg) steg $C_{\max}$ og AUC for celecoxib med henholdsvis 68% og 134%. Det kan være nødvendigt at halvere celecoxibdosis ved samtidig behandling med fluconazol.

Cyclophosphamid: Kombinationsbehandling med cyclophosphamid og fluconazol fører til stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på risikoen for stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin.

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

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

Immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazol øger koncentrationen og AUC af ciclosporin signifikant. Ved samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg dagligt) blev AUC for ciclosporin øget 1,8 gange. Kombinationen kan anvendes med dosisnedsættelse af ciclosporin afhængigt af ciclosporin-konzentrationen.

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

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

Tacrolimus: Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange pga. hæmning af metabolismen af tacrolimus via CYP3A4 i tarmen. Der ses ingen signifikante farmakokinetiske ændringer, hvis tacrolimus gives intravenøst. Forhøjet tacrolimus-konzentration er forbundet med nefrotoksicitet. Dosis af oral tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimus-konzentrationen.

Losartan: Fluconazol hæmmer losartans metabolisme til dets aktive metabolit (E-31 74), som er ansvarlig for størstedelen af angiotensin-II-receptor-antagonismen under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

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

Non-sterioide antiinflammatoriske lægemidler: $C_{\max}$ og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23% og 81% ved kombinationsbehandling med fluconazol sammenlignet med administration af flurbiprofen alene. Tilsvarende blev $C_{\max}$ og AUC for den farmakologisk aktive isomer [S-(+)-ibuprofen] øget med henholdsvis 15% og 82%, når fluconazol blev administreret samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg) sammenlignet med administration af racemisk ibuprofen alene.

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

Phenytoin: Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisme af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i phenytoins AUC₂₄ med 75% og $C_{\min}$ med 128%. Ved kombinationsbehandling anbefales monitorering af serum-phenytoin for at undgå phenytointoksicitet.

Prednison: Der har været en caserapport, hvor en levertransplanteret patient i behandling med prednison udviklede akut binyrebarkinsufficiens, da en tre måneders behandling med fluconazol blev seponeret. Seponeringen af fluconazol forårsagede formentlig en øget CYP3A4-aktivitet, som førte til øget metabolisme af prednison. Patienter i langtidsbehandling med fluconazol og prednison bør overvåges nøje for binyrebarkinsufficiens, når fluconazol seponeres.

Rifabutin: Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket fører til en stigning i AUC for rifabutin med op til 80%. Der har været rapporter om uveitis hos patienter, som blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsbehandling anbefales øget opmærksomhed på rifabutintoksicitet.

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

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

Theophyllin: I et placebokontrolleret interaktionsforsøg resulterede administration af fluconazol 200 mg i 14 dage i et 18% fald i gennemsnitlig plasmaclearance af theophyllin. Patienter i behandling med høje doser theophyllin, eller som af andre årsager har en øget risiko for theophyllintoksicitet, bør observeres for tegn på theophyllintoksicitet ved samtidig behandling med fluconazol. Behandlingen bør justeres, hvis der udvikles tegn på toksicitet.

Vinkaalkaloider: Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakonzentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, som er mulig pga. en hæmmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Baseret på en caserapport på en patient, der fik kombinationsbehandling med all-trans-retinoidsyre (en syreform af vitamin A) og fluconazol, blev der set udvikling af CNS-bivirkninger i form af pseudotumor cerebri, som forsvandt efter seponering af fluconazol. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på forekomsten af CNS-bivirkninger.

Voriconazol (CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer): Samtidig administration af oral voriconazol (400 mg/12 timer i 1 dag, derefter 200 mg/12 timer i 2,5 dage) og oral fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg/24 timer i 4 dage) hos 8 raske mandlige forsøgspersoner resulterede i en stigning i C_{max} og AUC_{τ} for voriconazol med gennemsnitligt 57% (90% CI: 20%, 107%) henholdsvis 79% (90% CI: 40%, 128%). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol.

Zidovudin: Fluconazol øger C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 85% og 75% pga. fald i zidovudins orale clearance med ca. 45%. Zidovudins halveringstid blev ligeledes forlænget med ca. 128% ved kombinationsbehandling med fluconazol. Patienter, der bliver behandlet med denne kombination, bør monitoreres for udvikling af zidovudinrelaterede bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan være nødvendig.

Azithromycin: I et åbent, randomiseret, trevejs-crossover forsøg med 18 raske forsøgspersoner blev det vurderet, om en enkelt oral dosis på 1.200 mg azithromycin havde effekt på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 800 mg fluconazol såvel som fluconazols effekt på azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra adskillige hundrede gravide kvinder i behandling med fluconazol-standarddosering (<200 mg/dag), administreret som enkelt eller gentagen dosis i det første trimester, viste ingen uønskede virkninger på fostret.

Der er indberettet multiple, kongenitale anomalier (inklusive brachycefali, øredysplasi, stor forreste fontanelle, femoral bøjning og radial-humeral synostose) hos spædbørn, hvis mødre var blevet behandlet i mindst tre eller flere måneder med høje doser fluconazol (400-800 mg dagligt) for *koccidiodomykose*. Det er ikke afklaret, om der er en sammenhæng mellem fluconazol og disse hændelser.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Fluconazol bør ikke anvendes i standarddoseringer og kortvarig behandling til gravide, medmindre det er absolut nødvendigt.

Fluconazol bør kun anvendes i høje doser og/eller i længerevarende behandling til gravide med potentielt livstruende infektioner.

Amning

Fluconazol går over i modermælk og opnår en koncentration, der er lavere end i plasma. Amning kan fortsættes efter en enkelt standarddosis på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje fluconazoldoser.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi
	Sjældn	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Sjældn	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjældn	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Søvnighed, insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Kramper, paræstesier, svimmelhed, smagsforstyrrelse
	Sjældn	Tremor
Øre og labrynt	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Sjældn	Torsades de pointes (se pkt 4.4), QT-forlængelse (se pkt.4.4)
Mave-tarmkanalen	Almindelig	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, kvalme
	Ikke almindelig	Obstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) (se pkt. 4.4), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)

	Ikke almindelig	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsot (se pkt. 4.4), forhøjet bilirubin (se pkt. 4.4)
	Sjælden	Leversvigt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitis (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Lægemiddeludslæt (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, øget svedtendens
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliative kutanreaktioner, angioødem, ansigtsødem, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed, utilpashed, asteni, feber

Pædiatrisk population

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Det er vist, at fluconazol 50 mg dagligt i op til 28 dage hverken påvirker plasma-testosteron hos mænd eller steroidkoncentrationen hos kvinder i den fertile alder. Fluconazol 200-400 mg dagligt har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsforsøg med phenazon tyder på, at enkelt dosis eller gentagne doser af fluconazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisme.

Følsomhed *in vitro*

Fluconazol viser *in vitro* en antimykotisk aktivitet mod de fleste klinisk almindelige *Candida*-arter (herunder *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* viser et bred følsomhedsspektrum, hvorimod *C. krusei* er resistent over for fluconazol.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamisk forhold

Der er i dyreforsøg set korrelation mellem mindste hæmmende koncentrationer (MIC)-værdier og effekt over for eksperimentelle mykoser pga. *Candida* spp. I kliniske forsøg er der en næsten 1:1 lineær sammenhæng mellem AUC og fluconazol-dosis. Der er også en direkte, men ufuldkommen sammenhæng mellem AUC eller dosis og en positiv klinisk respons for behandling af oral candidiasis og i mindre grad candidæmi. Ligeledes kureres i mindre grad infektioner forårsaget af stammer med en højere fluconazol-MIC.

Resistensmekanisme(r)

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

Der har været rapporter om tilfælde af superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte ifølge deres natur ikke er følsomme for fluconazol (f.eks. *Candida krusei*). Sådanne tilfælde kan kræve behandling med et andet svampemiddel.

Grænseværdier (i henhold til EUCAST)

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

Antimykotikum	Species-relaterede breakpoints (S≤/R>)					Non-species-relaterede breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom, R = Resistent

A = Non-species-relaterede breakpoints er blevet fastlagt primært på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter. De er kun til brug ved organismer, som ikke har specifikke breakpoints.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Absorberes godt efter oral indgift. Plasmakonzentrationen (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90% af de niveauer, som nås efter intravenøs indgift. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. Den maksimale plasmakonzentration i fastende tilstand nås 0,5-1,5 time efter dosisindtagelse. Plasmakonzentrationen er proportional med dosis. 90% af *steady state*-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen daglig éngangsdosering. Indgift af støddosis (på dag 1) af dobbelt normal daglig dosis giver plasmakonzentrationer på ca. 90% af *steady state* på dag 2.

Distribution

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til legemets totale vandfase. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12%).

Fluconazol har god fordeling i hele legemets vandfase. Koncentrationen i spyt og sputum svarer til plasmakonzentrationen. Hos patienter med svampemeningit er koncentrationen af fluconazol i cerebrospinalvæsken ca. 80% af den tilsvarende plasmakonzentration.

I stratum corneum, epidermis-dermis og i ekrin sved opnås højere koncentrationer af fluconazol end i serum. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 50 mg 1 gang dagligt var koncentrationen af fluconazol efter 12 dage 73 µg/g, og 7 dage efter behandlingsophør var den stadig 5,8 µg/g. Efter 150 mg 1 gang ugentligt var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 µg/g på 7. dagen og 7 dage efter anden dosis stadig 7,1 µg/g.

Konzentrationen af fluconazol var 4,05 µg/g i raske negle og 1,8 µg/g i syge negle efter 150 mg 1 gang ugentligt i 4 måneder. Fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlingsophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i lille omfang. Kun 11% af en radioaktiv dosis udskilles i urinen som metabolitter. Fluconazol er en selektiv hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol hæmmer også isozym CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles overvejende renalt, og ca. 80% af den indtagne dosis udskilles i urinen som uomdannet lægemiddel. Fluconazolclearance er proportional med kreatinin-clearance. Der er ikke påvist cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt basis for enkeltdosisbehandling ved vaginal candidiasis og dosering 1 gang dagligt og 1 gang ugentligt ved andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, (GFR < 20 ml/min) stiger halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som konsekvens heraf er dosisreduktion nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter 3 timers hæmodialysebehandling er ca. 50% af fluconazol elimineret fra blodet.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet hos 113 pædiatriske patienter i 5 forsøg; 2 enkeltdosisforsøg, 2 flerdosisforsøg samt 1 forsøg med præmature nyfødte. Data fra et forsøg kunne ikke tolkes pga. ændringer i formuleringen i løbet af forsøget. Yderligere data var tilgængelige fra et specielt klinisk program ("compassionate use").

Efter administration af 2-8 mg/kg fluconazol til børn i alderen 9 måneder til 15 år fandtes en AUC på 38 µg·t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og distributionsvolumen var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter indgift af en enkelt dosis fandtes en højere plasma-halveringstid på ca. 24 timer. Denne er sammenlignelig med plasma-

halveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 3 mg/kg i.v. til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Distributionsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske forsøg med præmature nyfødte. Den gennemsnitlige alder ved den første dosis var 24 timer (9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (0,75-1,1 kg) for 12 for tidligt fødte med en gennemsnitlig gestationsalder på ca. 28 uger. 7 patienter gennemførte undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner à 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg·t/ml (173-385 µg t/ml) på dag 1 og steg til gennemsnitligt 490 µg·t/ml (292-734 µg t/ml) på dag 7, og faldt til gennemsnitligt 360 µg·t/ml (167-566 µg t/ml) på dag 13. Distributionsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470 ml/kg) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1.184 ml/kg (510-2.130 ml/kg) på dag 7 og 1.328 ml/kg (1.040-1.680 ml/kg) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste ikke tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag oralt (ca. 27 gange den anbefalede humane dosis). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag havde en øget hyppighed af hepatocellulære adenomer.

Reproduktionstoksicitet

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

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg; stigning i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation er set ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter; de føtale misdannelser inkluderede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kranio-facial ossifikation.

Fødselens indtræden var let forsinket efter 20 mg/kg oralt, og dystoci og forlænget fødsel blev set hos nogle få moderdyr efter 20 og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelserne reflekteredes i en let stigning i antallet af dødfødte unger og nedsat neonatal overlevelse ved disse dosisniveauer. Disse virkninger på fødslen hos rotter er i overensstemmelse med den artsspecifikke østrogensænkende egenskab, som opstår efter høje doser fluconazol. Tilsvarende hormonforandringer er ikke set hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold:

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat
Natriumlaurilsulfat

Kapselskal:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Patent blue V (E131)

Printblæk:

Shellac (glasur); sort jernoxid (E172); n-butylalkohol; vandfri ethanol; rensed vand; propylenglycol; industriel denatureret alkohol; isopropylalkohol; stærk ammoniakopløsning; kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

150 mg kapsler: Klar PVC blisterpakning eller hvid ugenomsigtig PVC/PVDC blisterpakning med bagside af aluminiumfolie.

Hver pakke indeholder 1 hård kapsel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:
www.laegemiddelstyrelsen.dk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg hårde kapsler
Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg hårde kapsler
Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg hårde kapsler
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 50 mg fluconazol.
Hjælpestoffer: Hver hård kapsel indeholder også 49,70 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel indeholder 100 mg fluconazol
Hjælpestoffer: Hver hård kapsel indeholder også 99,41 mg lactosemonohydrat

Hver hård kapsel indeholder 150 mg fluconazol.
Hjælpestoffer: Hver hård kapsel indeholder også 149,12 mg lactosemonohydrat.

Hver hård kapsel indeholder 200 mg fluconazol
Hjælpestof: Hver kapsel indeholder også 198,82 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler

50 mg hårde gelatinekapsler har hvid bund og turkis top mærket med "Pfizer" og koden "FLU-50" med sort blæk. Kapselstørrelse nr. 4.

100 mg hårde gelatinekapsler har hvid bund og blå top mærket med "Pfizer" og koden "FLU-100" med sort blæk. Kapselstørrelse nr. 2.

150 mg hårde gelatinekapsler har turkis bund og turkis top mærket med "Pfizer" og koden "FLU-150" med sort blæk. Kapselstørrelse nr. 1.

200 mg hårde gelatinekapsler har hvid bund og rødviolet top mærket med "Pfizer" og koden "FLU-200" med sort blæk. Kapselstørrelse nr. 0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Diflucan er indiceret til voksne til behandling af:

- Kryptokokmeningitis (se pkt. 4.4).
- Kokcidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukøs candidiasis inklusive orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduri og kronisk mukokutan candidiasis.

- Kronisk oral atrofisk candidiasis (øm mund efter protese), hvis mundhygiejnen eller lokalbehandling er utilstrækkelig.
- Vaginal candidiasis, akut eller recidiverende, når lokalbehandling ikke er relevant.
- *Candida*-balanitis, når lokalbehandling ikke er relevant.
- Dermatomykoser inklusive tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor og dermale *candida*-infektioner, når systemisk behandling er indiceret.
- Tinea unguium (onykomykose), når alternativ behandling ikke er relevant.

Diflucan er indiceret profylaktisk hos voksne:

- Mod tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recediv.
- Mod tilbagefald af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos patienter med hiv, som har høj risiko for recediv.
- For at reducere incidensen af tilbagefald af vaginal candidiasis (4 eller flere episoder om året).
- Mod *candida*-infektioner hos patienter med forlænget neutropni (f.eks. patienter med hæmatologiske maligniteter, der får kemoterapi, eller patienter, der har fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1)).

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

Diflucan anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis samt til forebyggelse af svampeinfektioner hos immunsupprimerede patienter. Diflucan kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til at forebygge tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recediv (se pkt. 4.4).

Behandling kan startes, før identifikation og resultaterne af andre laboratorieundersøgelser foreligger. Den antiinfektive behandling skal justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Dosis afhænger af svampeinfektionens art og sværhedsgrad. Ved infektioner, der kræver flergangsdosering, skal behandlingen fortsættes, indtil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser, at den aktive svampeinfektion er aftaget. Hvis behandlingen er for kortvarig, kan det medføre recidiv af den aktive infektion.

Voksne:

Indikation		Dosering	Behandlingsvarighed
Kryptokokkose	- Behandling af kryptokokmeningitis	Støddosis: 400 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 200-400 mg dagligt	Sædvanligvis mindst 6-8 uger. Ved livstruende infektioner kan den daglige dosis øges til 800 mg.
	- Vedligeholdelsesdosis til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recediv.	200 mg dagligt	På ubestemt tid med en daglig dosis på 200 mg
Kokcidioidomykose		200-400 mg	Fra 11 måneder og op til 24 måneder eller længere afhængig af

			patienten. 800 mg dagligt kan overvejes til nogle infektioner og især ved meningeale sygdomme.
Invasiv candidiasis		Støddosis: 800 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 400 mg dagligt	I almindelighed er den anbefalede behandlingsvarighed for candidæmi 2 uger efter første negative bloddyrkning og manglende tegn og symptomer på candidæmi.
Behandling af mukøs candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg dagligt.	7-21 dage (indtil orofaryngeal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.
	- Øsofageal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg dagligt.	14-30 dage (indtil øsofageal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Candiduri	200-400 mg dagligt	7-21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg dagligt	14 dage
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50-100 mg dagligt	Op til 28 dage. Længere afhængigt af både infektionens sværhedsgrad og underliggende immunsuppression / infektion.
Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med hiv, der har høj risiko for tilbagefald	- Orofaryngeal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression
	- Øsofageal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.
Genital candidiasis	- Akut vaginal candidiasis - Candidal balanitis	150 mg	Enkeltdosis
	- Behandling af og profylaktisk mod tilbagevendende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder pr. år)	150 mg hver 3. dag i alt 3 gange (dag 1, 4 og 7) efterfulgt af 150 mg én gang ugentligt som vedligeholdelsesdosis	Vedligeholdelsesdosis: 6 måneder.

Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>candida</i> -infektioner	150 mg én gang om ugen eller 50 mg én gang dagligt	2-4 uger, ved <i>tinea pedis</i> kan op til 6 ugers behandling være nødvendig.
	- <i>tinea versicolor</i>	300-400 mg én gang om ugen	1-3 uger
		50 mg én gang dagligt	2-4 uger
	- <i>tinea unguinum</i> (onykomykose)	150 mg én gang om ugen	Behandlingen skal fortsættes, indtil den inficerede negl er erstattet (ikke inficeret negl groet ud). Det kan tage 3-6 måneder for en fingernegl at gro ud på ny og 6-12 måneder for en tånegl. Væksthastigheden har dog betydelig individuel variation og aldersvariation. Efter en succesfuld behandling af langvarige kroniske infektioner kan neglen af og til forblive beskadiget.
Profylakse ved candida-infektioner hos patienter med langvarig neutropeni		200-400 mg	Behandlingen bør indledes flere dage før, neutropeni forventes at opstå, og skal fortsættes i 7 dage efter patientens bedring efter neutropenien, efter neutrofiltallet er nået $>1.000/\text{mm}^3$.

Særlige patientgrupper

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen ændring af enkeltdosisbehandling. Hos patienter (inklusive børn) med nedsat nyrefunktion, der skal i flerdosisbehandling med fluconazol, gives initialt 50-400 mg under hensyntagen til anbefalet daglig dosis for den pågældende indikation. Efter den initiale støddosis bør daglig dosis (under hensyntagen til indikation) baseres på følgende tabel:

Kreatininclearance (ml/min)	Procent af anbefalet dosis
> 50	100%
≤ 50 (ingen dialyse)	50%
Regelmæssig dialyse	100% efter hver dialyse

Patienter i regelmæssig dialyse bør få 100% af den anbefalte dosis efter hver dialyse, og på ikke-dialyse-dage bør patienten doseres i henhold til kreatininclearance.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede tilgængelige data for patienter med nedsat leverfunktion. Fluconazol skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4. og 4.8).

Pædiatrisk population

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

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne afhænger behandlingens varighed af det kliniske og mykologiske respons. Diflucan gives som én enkelt daglig dosis.

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

Spædbørn, småbørn og børn (fra 28 dage til 11 år):

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

Unge (mellem 12-17 år):

Afhængigt af vægt og udvikling vil lægen vurdere, hvilken dosering (voksne eller børn) der er den mest hensigtsmæssige. Kliniske data tyder på, at børn har en højere fluconazol-clearance end den, der ses hos voksne. Doser på 100, 200 og 400 mg til voksne svarer til doser på 3, 6 og 12 mg/kg til børn for opnåelse af samme systemiske eksponering.

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

Nyfødte (født til termin) (0-27 dage):

Nyfødte udskiller fluconazol langsomt. Der er kun få farmakokinetiske data til at understøtte nedenstående dosering til nyfødte (se pkt. 5.2).

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

Administrationsmåde

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

Kapslerne skal synkes hele og kan tages uafhængigt af måltider.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for fluconazol, andre azolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

Samtidig behandling med terfenadin er kontraindiceret hos patienter, der får Diflucan 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsforsøg med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres af CYP3A4 som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin er kontraindiceret hos patienter, der får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tinea capitis

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

Kryptokokkose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af kryptokokkose andre steder (f.eks. pulmonal eller kutan kryptokokkose). Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Dyb endemisk mykose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af andre former for endemiske mykoser som f.eks. parakoccidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose. Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Nyresystemet

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

Lever og galdeveje

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Diflucan er i sjældne tilfælde blevet forbundet med hepatotoksicitet, herunder letale tilfælde, primært hos patienter med alvorlige tilgrundliggende sygdomme. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem hepatotoksicitet og den totale døgndosis af fluconazol, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde var hepatotoksiciteten reversibel efter seponering.

Patienter, som udvikler unormale leverfunktionsværdier under behandling med fluconazol, skal monitoreres tæt for udvikling af mere alvorlige leverskader.

Patienten skal informeres om mulige tegn på alvorlig leversygdom (vigtigst asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot) og om straks at afbryde behandlingen og kontakte en læge.

Kardiovaskulært system

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

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande. Samtidig administration af andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via CYP3A4 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Det er blevet påvist, at den anbefalede terapeutiske dosis af halofantrin forlænger QTc-intervallet, og at det er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

Patienter har i sjældne tilfælde udviklet eksfoliative kutane reaktioner, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse under behandling med fluconazol. Aids-patienter er mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige hudreaktioner i forbindelse med mange lægemidler. Hvis der udvikles udslæt, der kan tilskrives fluconazol, hos en patient i behandling for en overfladisk svampeinfektion, skal fluconazol seponeres. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, skal de monitoreres tæt og fluconazol seponeres, hvis der udvikles *bulløse* læsioner eller *erythema* multifforme.

Overfølsomhed

I sjældne tilfælde er der rapporteret om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

CYP-isoenzymer

Fluconazol er en potent CYP2C9-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en hæmmer af CYP2C19. Patienter, der får Diflucan samtidig med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, og som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, skal monitoreres (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Patienter i samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjælpestoffer

Diflucan-kapsler indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:

Cisaprid: Der har været rapporter om hjertetilfælde, herunder *torsades de pointes*, hos patienter, som fik fluconazol sammen med cisaprid. Et kontrolleret forsøg har vist, at fluconazol 200 mg én gang dagligt sammen med cisaprid 20 mg 4 gange dagligt gav en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af cisaprid og forlængelse af QTc-intervallet. Samtidig behandling med fluconazol og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Eftersom der er set alvorlige hjerterytmier sekundært til forlænget QTc-interval hos patienter i behandling med antimykotiske azoler og terfenadin, er der udført interaktionsforsøg. Ét forsøg med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt øger plasmakoncentrationen af terfenadin signifikant. Samtidig behandling med fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten følges nøje.

Astemizol: Samtidig behandling med fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance, resulterende i en stigning i astemizols plasmakoncentration, som kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og astemizol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozid-plasmakonzentration kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Quinidin: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* og *in vivo*, kan samtidig administration af fluconazol og quinidin medføre hæmning af quinidins metabolisme. Behandling med quinidin er blevet associeret med QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Erythromycin: Ved samtidig anvendelse af fluconazol og erythromycin er der øget risiko for kardiotoxicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Samtidig behandling med fluconazol og erythromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler kan ikke anbefales:

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

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler medfører forsigtighedsregler og dosisjustering:

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

Rifampicin: Samtidig behandling med fluconazol og rifampicin resulterer i et 25% fald i AUC og en 20% kortere halveringstid for fluconazol. Dosisøgning af fluconazol bør overvejes til patienter, der behandles samtidig med fluconazol og rifampicin.

Interaktionsforsøg har vist, at der ikke sker klinisk signifikant ændring i absorptionen af oralt administreret fluconazol ved anvendelse sammen med føde, cimetidin, antacida eller efter helkropsstrålebehandling i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en potent hæmmer af CYP-isoenzym 2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4. Fluconazol er også en hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over de observerede/dokumenterede interaktioner anført nedenfor er der en risiko for øget plasmakonzentration af andre stoffer metaboliseret af CYP2C9 og CYP3A4 ved administration sammen med fluconazol. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af disse kombinationer, og patienterne bør følges nøje. Den enzymhæmmende effekt af fluconazol fortsætter i 4-5 dage efter ophør med fluconazolbehandling pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos raske forsøgspersoner steg AUC₁₀ for alfentanil til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af CYP3A4. Dosisjustering af alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol øger effekten af amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan evt. måles ved start af kombinationsbehandling og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør justeres, hvis nødvendigt.

Amphotericin B: Samtidig administration af fluconazol og amphotericin B hos inficerede normale og immunsupprimerede mus viste følgende resultater: en lille additiv antimykotisk effekt ved systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion ved intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans*,

og antagonisme mellem de to lægemidler ved systemisk infektion med *A. fumigatus*. Det vides ikke, om resultaterne fra disse studier er klinisk signifikante.

Antikoagulantia: Som for andre antimykotiske azoler har erfaringer efter markedsføring vist blødningstilfælde (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med forlænget protrombintid hos patienter, der får fluconazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med fluconazol og warfarin var protrombintiden forlænget til op til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af warfarin-metabolismen via CYP2C9. Protrombintiden skal monitoreres nøje hos patienter, der får antikoagulantia af coumarin-typen samtidig med fluconazol. Dosisjustering af warfarin kan blive nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), f.eks. midazolam, triazolam: Efter oral administration af midazolam medførte fluconazol en væsentlig stigning i midazolams koncentration og en væsentligt øget psykomotorisk påvirkning. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og midazolam 7,5 mg øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 3,7 og 2,2 gange. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og triazolam 0,25 mg øgede triazolams AUC og halveringstid henholdsvis 4,4 og 2,3 gange. Potenseret og forlænget virkning af triazolam er set ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin er nødvendig hos patienter i behandling med fluconazol, bør det overvejes at give en mindre benzodiazepindosis, og patienterne bør monitoreres i passende grad.

Carbamazepin: Fluconazol hæmmer metaboliseringen af carbamazepin, og der er set stigning i serum-carbamazepin på ca. 30%. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan blive nødvendig afhængigt af koncentrationsmålinger/effekt.

Calciumantagonister: Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan muligvis øge den systemiske eksponering af calciumantagonister. Hyppig monitorering for bivirkninger anbefales.

Celecoxib: Under samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200 mg) steg C_{max} og AUC for celecoxib med henholdsvis 68% og 134%. Det kan være nødvendigt at halvere celecoxibdosis ved samtidig behandling med fluconazol.

Cyclophosphamid: Kombinationsbehandling med cyclophosphamid og fluconazol fører til stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på risikoen for stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin.

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

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

Immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazol øger koncentrationen og AUC af ciclosporin signifikant. Ved samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg dagligt) blev AUC for

ciclosporin øget 1,8 gange. Kombinationen kan anvendes med dosisnedsættelse af ciclosporin afhængigt af ciclosporin-koncentrationen.

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

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

Tacrolimus: Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange pga. hæmning af metabolismen af tacrolimus via CYP3A4 i tarmen. Der ses ingen signifikante farmakokinetiske ændringer, hvis tacrolimus gives intravenøst. Forhøjet tacrolimus-koncentration er forbundet med nefrotoksicitet. Dosis af oral tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimus-koncentrationen.

Losartan: Fluconazol hæmmer losartans metabolisme til dets aktive metabolit (E-31 74), som er ansvarlig for størstedelen af angiotensin-II-receptor-antagonismen under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

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

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: $C_{\max}$ og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23% og 81% ved kombinationsbehandling med fluconazol sammenlignet med administration af flurbiprofen alene. Tilsvarende blev $C_{\max}$ og AUC for den farmakologisk aktive isomer [S-(+)-ibuprofen] øget med henholdsvis 15% og 82%, når fluconazol blev administreret samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg) sammenlignet med administration af racemisk ibuprofen alene.

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

Phenytoin: Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisme af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i phenytoins AUC_{24} med 75% og $C_{\min}$ med 128%. Ved kombinationsbehandling anbefales monitorering af serum-phenytoin for at undgå phenytointoksicitet.

Prednison: Der har været en caserapport, hvor en levertransplanteret patient i behandling med prednison udviklede akut binyrebarkinsufficiens, da en tre måneders behandling med fluconazol blev seponeret. Seponeringen af fluconazol forårsagede formentlig en øget CYP3A4-aktivitet, som førte til øget metabolisme af prednison. Patienter i langtidsbehandling med fluconazol og prednison bør overvåges nøje for binyrebarkinsufficiens, når fluconazol seponeres.

Rifabutin: Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket fører til en stigning i AUC for rifabutin med op til 80%. Der har været rapporter om uveitis hos patienter, som blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsbehandling anbefales øget opmærksomhed på rifabutintoksicitet.

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

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

Theophyllin: I et placebokontrolleret interaktionsforsøg resulterede administration af fluconazol 200 mg i 14 dage i et 18% fald i gennemsnitlig plasmaclearance af theophyllin. Patienter i behandling med høje doser theophyllin, eller som af andre årsager har en øget risiko for theophyllintoksicitet, bør observeres for tegn på theophyllintoksicitet ved samtidig behandling med fluconazol. Behandlingen bør justeres, hvis der udvikles tegn på toksicitet.

Vinkaalkaloider: Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, som er mulig pga. en hæmmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Baseret på en caserapport på en patient, der fik kombinationsbehandling med all-trans-retinoidsyre (en syreform af vitamin A) og fluconazol, blev der set udvikling af CNS-bivirkninger i form af pseudotumor cerebri, som forsvandt efter seponering af fluconazol. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på forekomsten af CNS-bivirkninger.

Voriconazol (CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer): Samtidig administration af oral voriconazol (400 mg/12 timer i 1 dag, derefter 200 mg/12 timer i 2,5 dage) og oral fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg/24 timer i 4 dage) hos 8 raske mandlige forsøgspersoner resulterede i en stigning i C_{max} og AUC $_{\tau}$ for voriconazol med gennemsnitligt 57% (90% CI: 20%, 107%) henholdsvis 79% (90% CI: 40%, 128%). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol.

Zidovudin: Fluconazol øger C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 85% og 75% pga. fald i zidovudins orale clearance med ca. 45%. Zidovudins halveringstid blev ligeledes forlænget med ca. 128% ved kombinationsbehandling med fluconazol. Patienter, der bliver behandlet med denne kombination, bør monitoreres for udvikling af zidovudinrelaterede bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan være nødvendig.

Azithromycin: I et åbent, randomiseret, trevejs-crossover forsøg med 18 raske forsøgspersoner blev det vurderet, om en enkelt oral dosis på 1.200 mg azithromycin havde effekt på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 800 mg fluconazol såvel som fluconazols effekt på azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra adskillige hundrede gravide kvinder i behandling med fluconazol-standarddosering (<200 mg/dag), administreret som enkelt eller gentagen dosis i det første trimester, viste ingen uønskede virkninger på fostret.

Der er indberettet multiple, kongenitale anormaliteter (inklusive brakycefali, øredysplasi, stor forreste fontanelle, femoral bøjning og radial-humeral synostose) hos spædbørn, hvis mødre var blevet

behandlet i mindst tre eller flere måneder med høje doser fluconazol (400-800 mg dagligt) for *kokcidioidomykose*. Det er ikke afklaret, om der er en sammenhæng mellem fluconazol og disse hændelser.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Fluconazol bør ikke anvendes i standarddoseringer og kortvarig behandling til gravide, medmindre det er absolut nødvendigt.

Fluconazol bør kun anvendes i høje doser og/eller i længerevarende behandling til gravide med potentielt livstruende infektioner.

Amning

Fluconazol går over i modermælk og opnår en koncentration, der er lavere end i plasma. Amning kan fortsættes efter en enkelt standarddosering på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje fluconazoldoser.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi
	Sjældent	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Sjældent	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjældent	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Søvnighed, insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Kramper, paræstesier, svimmelhed, smagsforstyrrelse
	Sjældent	Tremor
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Sjældent	Torsades de pointes (se pkt 4.4), QT-forlængelse (se pkt.4.4)

Mave-tarmkanalen	Almindelig	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, kvalme
	Ikke almindelig	Obstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) (se pkt. 4.4), forhøjet asparat-aminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsot (se pkt. 4.4), forhøjet bilirubin (se pkt. 4.4)
	Sjælden	Leversvigt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitis (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Lægemedeludslæt (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, øget svedtendens
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliative kutanreaktioner, angioødem, ansigtsødem, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed, utilpashed, asteni, feber

Pædiatrisk population

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Det er vist, at fluconazol 50 mg dagligt i op til 28 dage hverken påvirker plasma-testosteron hos mænd eller steroidkoncentrationen hos kvinder i den fertile alder. Fluconazol 200-400 mg dagligt har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsforsøg med phenazon tyder på, at enkeltdosis eller gentagne doser af fluconazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisering.

Følsomhed *in vitro*

Fluconazol viser *in vitro* en antimykotisk aktivitet mod de fleste klinisk almindelige *Candida*-arter (herunder *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* viser et bred følsomhedsspektrum, hvorimod *C. krusei* er resistent over for fluconazol.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamisk forhold

Der er i dyreforsøg set korrelation mellem mindste hæmmende koncentrationer (MIC)-værdier og effekt over for eksperimentelle mykoser pga. *Candida* spp. I kliniske forsøg er der en næsten 1:1 lineær sammenhæng mellem AUC og fluconazol-dosis. Der er også en direkte, men ufuldkommen sammenhæng mellem AUC eller dosis og en positiv klinisk respons for behandling af oral candidiasis og i mindre grad candidæmi. Ligeledes kureres i mindre grad infektioner forårsaget af stammer med en højere fluconazol-MIC.

Resistensmekanisme(r)

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

Der har været rapporter om tilfælde af superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte ifølge deres natur ikke er følsomme for fluconazol (f.eks. *Candida krusei*). Sådanne tilfælde kan kræve behandling med et andet svampemiddel.

Grænseværdier (i henhold til EUCAST)

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

Antimykotikum	Species-relaterede breakpoints (S≤/R>)					Non-species-relaterede breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom, R = Resistent

A = Non-species-relaterede breakpoints er blevet fastlagt primært på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter. De er kun til brug ved organismer, som ikke har specifikke breakpoints.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Absorberes godt efter oral indgift. Plasmakoncentrationen (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90% af de niveauer, som nås efter intravenøs indgift. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. Den maksimale plasmakoncentration i fastende tilstand nås 0,5-1,5 time efter dosisindtagelse. Plasmakoncentrationen er proportional med dosis. 90% af *steady state*-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen daglig éngangsdosering. Indgift af støddosis (på dag 1) af dobbelt normal daglig dosis giver plasmakoncentrationer på ca. 90% af *steady state* på dag 2.

Distribution

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til legemets totale vandfase. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12%).

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

I stratum corneum, epidermis-dermis og i ekkrin sved opnås højere koncentrationer af fluconazol end i serum. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 50 mg 1 gang dagligt var koncentrationen af fluconazol efter 12 dage 73 µg/g, og 7 dage efter behandlingsophør var den stadig 5,8 µg/g. Efter 150 mg 1 gang ugentligt var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 µg/g på 7. dagen og 7 dage efter anden dosis stadig 7,1 µg/g.

Koncentrationen af fluconazol var 4,05 µg/g i raske negle og 1,8 µg/g i syge negle efter 150 mg 1 gang ugentligt i 4 måneder. Fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlingsophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i lille omfang. Kun 11% af en radioaktiv dosis udskilles i urinen som metabolitter. Fluconazol er en selektiv hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol hæmmer også isozym CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles overvejende renalt, og ca. 80% af den indtagne dosis udskilles i urinen som uomdannet lægemiddel. Fluconazolclearance er proportional med kreatinin-clearance. Der er ikke påvist cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt basis for enkeltdosisbehandling ved vaginal candidiasis og dosering 1 gang dagligt og 1 gang ugentligt ved andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, (GFR < 20 ml/min) stiger halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som konsekvens heraf er dosisreduktion nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter 3 timers hæmodialysebehandling er ca. 50% af fluconazol elimineret fra blodet.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet hos 113 pædiatriske patienter i 5 forsøg; 2 enkeltdosisforsøg, 2 flerdosisforsøg samt 1 forsøg med præmature nyfødte. Data fra et forsøg kunne ikke tolkes pga. ændringer i formuleringen i løbet af forsøget. Yderligere data var tilgængelige fra et specielt klinisk program ("compassionate use").

Efter administration af 2-8 mg/kg fluconazol til børn i alderen 9 måneder til 15 år fandtes en AUC på 38 µg·t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og distributionsvolumen var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter indgift af en enkelt dosis fandtes en højere plasma-halveringstid på ca. 24 timer. Denne er sammenlignelig med plasma-halveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 3 mg/kg i.v. til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Distributionsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske forsøg med præmature nyfødte. Den gennemsnitlige alder ved den første dosis var 24 timer (9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (0,75-1,1 kg) for 12 for tidligt fødte med en gennemsnitlig gestationsalder på ca. 28 uger. 7 patienter gennemførte undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner à 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg·t/ml (173-385 µg t/ml) på dag 1 og steg til gennemsnitligt 490 µg·t/ml (292-734 µg t/ml) på dag 7, og faldt til gennemsnitligt 360 µg·t/ml (167-566 µg t/ml) på dag 13. Distributionsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470 ml/kg) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1.184 ml/kg (510-2.130 ml/kg) på dag 7 og 1.328 ml/kg (1.040-1.680 ml/kg) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste ikke tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag oralt (ca. 27 gange den anbefalede humane dosis). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag havde en øget hyppighed af hepatocellulære adenomer.

Reproduktionstoksicitet

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

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg; stigning i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation er set ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter; de føtale misdannelser inkluderede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kranio-facial ossifikation.

Fødselens indtræden var let forsinket efter 20 mg/kg oralt, og dystoci og forlænget fødsel blev set hos nogle få moderdyr efter 20 og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelserne reflekteredes i en let stigning i antallet af dødfødte unger og nedsat neonatal overlevelse ved disse dosisniveauer. Disse virkninger på fødslen hos rotter er i overensstemmelse med den artsspecifikke østrogensænkende egenskab, som opstår

efter høje doser fluconazol. Tilsvarende hormonforandringer er ikke set hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold:

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Silica, kolloid vandfri
Magnesiumstearat
Natriumlaurilsulfat

Kapselskal:

50 mg kapsler:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Patent blue V (E131)

100 mg kapsler:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Erythrosin (E127)
Patent blue V (E131)

150 mg kapsler:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Patent blue V (E131)

200 mg kapsler:

Gelatine
Titandioxid (E171)
Erythrosin (E127)
Indigotin (E132)

Printblæk:

Shellac (glasur); sort jernoxid (E172); n-butylalkohol; vandfri ethanol; rensed vand; propylenglycol; industriel denatureret alkohol; isopropylalkohol; stærk ammoniakopløsning; kaliumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 mg og 150 mg kapsler: Klar PVC blisterpakning eller hvid, ugenomsigtig PVC/PVDC blisterpakning med bagside af aluminiumfolie.

100 mg og 200 mg kapsler: Klar PVC blisterpakning eller hvid ugenomsigtig PVC blisterpakning med bagside af aluminiumfolie.

Hver pakning indeholder: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside: www.laegemiddelstyrelsen.dk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 5 mg/ml oral opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml oral opløsning indeholder 5 mg fluconazol.

Hjælpestoffer: 1 ml indeholder også 0,1334 g saccharose og 0,9635 g glycerol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning.

Klar, farveløs til lysegul opløsning med en højere viskositet end vand.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Diflucan er indiceret til voksne til behandling af:

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

Diflucan er indiceret profylaktisk hos voksne:

- Mod tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recediv.
- Mod tilbagefald af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos patienter med hiv, som har høj risiko for recediv.
- For at reducere incidensen af tilbagefald af vaginal candidiasis (4 eller flere episoder om året).
- Mod *candida*-infektioner hos patienter med forlænget neutropni (f.eks. patienter med hæmatologiske maligniteter, der får kemoterapi, eller patienter, der har fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1)).

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

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

Behandling kan startes, før identifikation og resultaterne af andre laboratorieundersøgelser foreligger. Den antiinfektive behandling skal justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Dosis afhænger af svampeinfektionens art og sværhedsgrad. Ved infektioner, der kræver flergangsdosering, skal behandlingen fortsættes, indtil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser, at den aktive svampeinfektion er aftaget. Hvis behandlingen er for kortvarig, kan det medføre recidiv af den aktive infektion.

Voksne:

Indikation		Dosering	Behandlingsvarighed
Kryptokokkose	- Behandling af kryptokokmeningitis	Støddosis: 400 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 200-400 mg dagligt	Sædvanligvis mindst 6-8 uger. Ved livstruende infektioner kan den daglige dosis øges til 800 mg.
	- Vedligeholdelsesdosis til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.	200 mg dagligt	På ubestemt tid med en daglig dosis på 200 mg
Kokcidioidomykose		200-400 mg	Fra 11 måneder og op til 24 måneder eller længere afhængig af patienten. 800 mg dagligt kan overvejes til nogle infektioner og især ved meningeale sygdomme.
Invasiv candidiasis		Støddosis: 800 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 400 mg dagligt	I almindelighed er den anbefalede behandlingsvarighed for candidæmi 2 uger efter første negative bloddyrkning og manglende tegn og symptomer på candidæmi.
Behandling af mukøs candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg dagligt.	7-21 dage (indtil orofaryngeal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.
	- Øsofageal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg	14-30 dage (indtil øsofageal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.

		dagligt.	
	- Candiduri	200-400 mg dagligt	7–21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg dagligt	14 dage
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50-100 mg dagligt	Op til 28 dage. Længere afhængigt af både infektionens sværhedsgrad og underliggende immunsuppression / infektion.
Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med hiv, der har høj risiko for tilbagefald	- Orofaryngeal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression
	- Øsofageal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.
Genital candidiasis	- Akut vaginal candidiasis - Candidal balanitis	150 mg	Enkeltdosis
	- Behandling af og profylaktisk mod tilbagevendende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder pr. år)	150 mg hver 3. dag i alt 3 gange (dag 1, 4 og 7) efterfulgt af 150 mg én gang ugentligt som vedligeholdelsesdosis	Vedligeholdelsesdosis: 6 måneder.
Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>candida</i> -infektioner	150 mg én gang om ugen eller 50 mg én gang dagligt	2-4 uger, ved <i>tinea pedis</i> kan op til 6 ugers behandling være nødvendig.
	- <i>tinea versicolor</i>	300-400 mg én gang om ugen	1-3 uger
		50 mg én gang dagligt	2-4 uger
	- <i>tinea unguinum</i> (onykomykose)	150 mg én gang om ugen	Behandlingen skal fortsættes, indtil den inficerede negl er erstattet (ikke inficeret negl groet ud). Det kan tage 3-6 måneder for en fingernegl at gro ud på ny og 6–12 måneder for en tånegl. Væksthastigheden har dog betydelig individuel variation og aldersvariation. Efter en succesfuld behandling af langvarige kroniske infektioner kan neglen af og til forblive beskadiget.
Profylakse ved candida-infektioner hos patienter med langvarig neutropeni		200-400 mg	Behandlingen bør indledes flere dage før, neutropeni forventes at opstå, og skal fortsættes i 7 dage efter patientens bedring efter neutropenien, efter neutrofiltallet er nået $>1.000/\text{mm}^3$.

Særlige patientgrupper

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen ændring af enkeltdosisbehandling. Hos patienter (inklusive børn) med nedsat nyrefunktion, der skal i flerdosisbehandling med fluconazol, gives initialt 50–400 mg under hensyntagen til anbefalet daglig dosis for den pågældende indikation. Efter den initiale støddosis bør daglig dosis (under hensyntagen til indikation) baseres på følgende tabel:

Kreatininclearance (ml/min)	Procent af anbefalet dosis
> 50	100%
≤ 50 (ingen dialyse)	50%
Regelmæssig dialyse	100% efter hver dialyse

Patienter i regelmæssig dialyse bør få 100% af den anbefalte dosis efter hver dialyse, og på ikke-dialyse-dage bør patienten doseres i henhold til kreatininclearance.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede tilgængelige data for patienter med nedsat leverfunktion. Fluconazol skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4. og 4.8).

Pædiatrisk population

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

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne afhænger behandlingens varighed af det kliniske og mykologiske respons. Diflucan gives som én enkelt daglig dosis.

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

Spædbørn, småbørn og børn (fra 28 dage til 11 år):

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

Unge (mellem 12-17 år):

Afhængigt af vægt og udvikling vil lægen vurdere, hvilken dosering (voksne eller børn) der er den mest hensigtsmæssige. Kliniske data tyder på, at børn har en højere fluconazol-clearance end den, der ses hos voksne. Doser på 100, 200 og 400 mg til voksne svarer til doser på 3, 6 og 12 mg/kg til børn for opnåelse af samme systemiske eksponering.

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

Nyfødte (født til termin) (0-27 dage):

Nyfødte udskiller fluconazol langsomt. Der er kun få farmakokinetiske data til at understøtte nedenstående dosering til nyfødte (se pkt. 5.2).

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

Administrationsmåde

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

Diflucan kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for fluconazol, andre azolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

Samtidig behandling med terfenadin er kontraindiceret hos patienter, der får Diflucan 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsforsøg med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres af CYP3A4 som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin er kontraindiceret hos patienter, der får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tinea capitis

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

Kryptokokkose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af kryptokokkose andre steder (f.eks. pulmonal eller kutan kryptokokkose). Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Dyb endemisk mykose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af andre former for endemiske mykoser som f.eks. parakoccidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose. Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Nyresystemet

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

Lever og galdeveje

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Diflucan er i sjældne tilfælde blevet forbundet med hepatotoksicitet, herunder letale tilfælde, primært hos patienter med alvorlige tilgrundliggende sygdomme. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem hepatotoksicitet og den totale døgndosis af fluconazol, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde var hepatotoksiciteten reversibel efter seponering.

Patienter, som udvikler unormale leverfunktionsværdier under behandling med fluconazol, skal monitoreres tæt for udvikling af mere alvorlige leverskader.

Patienten skal informeres om mulige tegn på alvorlig leversygdom (vigtigst asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot) og om straks at afbryde behandlingen og kontakte en læge.

Kardiovaskulært system

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

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande . Samtidig administration af andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via CYP3A4 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Det er blevet påvist, at den anbefalede terapeutiske dosis af halofantrin forlænger QTc-intervallet, og at det er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

Patienter har i sjældne tilfælde udviklet eksfoliative kutane reaktioner, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse under behandling med fluconazol. Aids- patienter er mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige hudreaktioner i forbindelse med mange lægemidler. Hvis der udvikles udslæt, der kan tilskrives fluconazol, hos en patient i behandling for en overfladisk svampeinfektion, skal fluconazol seponeres. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, skal de monitoreres tæt og fluconazol seponeres, hvis der udvikles *bulløse* læsioner eller *erythema* multiforme.

Overfølsomhed

I sjældne tilfælde er der rapporteret om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

CYP-isoenzymer

Fluconazol er en potent CYP2C9-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en hæmmer af CYP2C19. Patienter, der får Diflucan samtidig med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, og som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, skal monitoreres (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Patienter i samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjælpestoffer

Diflucan oral opløsning indeholder glycerol. Glycerol kan give hovedpine, mavebesvær og diarré (se pkt. 4.8).

Diflucan oral opløsning indeholder saccharose. Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans, glukose-galaktosemalabsorption eller sucrase-isomaltase-insufficiens bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:

Cisaprid: Der har været rapporter om hjertetilfælde, herunder *torsades de pointes*, hos patienter, som fik fluconazol sammen med cisaprid. Et kontrolleret forsøg har vist, at fluconazol 200 mg én gang dagligt sammen med cisaprid 20 mg 4 gange dagligt gav en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af cisaprid og forlængelse af QTc-intervallet. Samtidig behandling med fluconazol og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Eftersom der er set alvorlige hjertearytmier sekundært til forlænget QTc-interval hos patienter i behandling med antimykotiske azoler og terfenadin, er der udført interaktionsforsøg. Ét forsøg med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt øger plasmakoncentrationen af terfenadin signifikant. Samtidig behandling med fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten følges nøje.

Astemizol: Samtidig behandling med fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance, resulterende i en stigning i astemizols plasmakoncentration, som kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og astemizol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozid-plasmakoncentration kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Quinidin: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* og *in vivo*, kan samtidig administration af fluconazol og quinidin medføre hæmning af quinidins metabolisme. Behandling med quinidin er blevet associeret med QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Erythromycin: Ved samtidig anvendelse af fluconazol og erythromycin er der øget risiko for kardiotoxicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Samtidig behandling med fluconazol og erythromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler kan ikke anbefales:

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

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler medfører forsigtighedsregler og dosisjustering:

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

Rifampicin: Samtidig behandling med fluconazol og rifampicin resulterer i et 25% fald i AUC og en 20% kortere halveringstid for fluconazol. Dosisøgning af fluconazol bør overvejes til patienter, der behandles samtidig med fluconazol og rifampicin.

Interaktionsforsøg har vist, at der ikke sker klinisk signifikant ændring i absorptionen af oralt administreret fluconazol ved anvendelse sammen med føde, cimetidin, antacida eller efter helkropsstrålebehandling i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en potent hæmmer af CYP-isoenzym 2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4. Fluconazol er også en hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over de observerede/dokumenterede interaktioner anført nedenfor er der en risiko for øget plasmakonzentration af andre stoffer metaboliseret af CYP2C9 og CYP3A4 ved administration sammen med fluconazol. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af disse kombinationer, og patienterne bør følges nøje. Den enzymhæmmende effekt af fluconazol fortsætter i 4-5 dage efter ophør med fluconazolbehandling pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos raske forsøgspersoner steg AUC₁₀ for alfentanil til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af CYP3A4. Dosisjustering af alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol øger effekten af amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan evt. måles ved start af kombinationsbehandling og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør justeres, hvis nødvendigt.

Amphotericin B: Samtidig administration af fluconazol og amphotericin B hos inficerede normale og immunsupprimerede mus viste følgende resultater: en lille additiv antimykotisk effekt ved systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion ved intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans*, og antagonisme mellem de to lægemidler ved systemisk infektion med *A. fumigatus*. Det vides ikke, om resultaterne fra disse studier er klinisk signifikante.

Antikoagulantia: Som for andre antimykotiske azoler har erfaringer efter markedsføring vist blødningstilfælde (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med forlænget protrombintid hos patienter, der får fluconazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med fluconazol og warfarin var protrombintiden forlænget til op til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af warfarin-metabolismen via CYP2C9. Protrombintiden skal monitoreres nøje hos patienter, der får antikoagulantia af coumarin-typen samtidig med fluconazol. Dosisjustering af warfarin kan blive nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), f.eks. midazolam, triazolam: Efter oral administration af midazolam medførte fluconazol en væsentlig stigning i midazolams koncentration og en væsentligt øget psykomotorisk påvirkning. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og midazolam 7,5 mg øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 3,7 og 2,2 gange. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og triazolam 0,25 mg øgede triazolams AUC og halveringstid henholdsvis 4,4 og 2,3 gange. Potenseret og forlænget virkning af triazolam er set ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin er nødvendig hos patienter i behandling med fluconazol, bør det overvejes at give en mindre benzodiazepindosis, og patienterne bør monitoreres i passende grad.

Carbamazepin: Fluconazol hæmmer metabolismen af carbamazepin, og der er set stigning i serumcarbamazepin på ca. 30%. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan blive nødvendig afhængigt af koncentrationsmålinger/effekt.

Calciumantagonister: Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan muligvis øge den systemiske eksponering af calciumantagonister. Hyppig monitorering for bivirkninger anbefales.

Celecoxib: Under samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200 mg) steg $C_{\max}$ og AUC for celecoxib med henholdsvis 68% og 134%. Det kan være nødvendigt at halvere celecoxibdosis ved samtidig behandling med fluconazol.

Cyclophosphamid: Kombinationsbehandling med cyclophosphamid og fluconazol fører til stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på risikoen for stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin.

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

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

Immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazol øger koncentrationen og AUC af ciclosporin signifikant. Ved samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg dagligt) blev AUC for ciclosporin øget 1,8 gange. Kombinationen kan anvendes med dosisnedsættelse af ciclosporin afhængigt af ciclosporin-konzentrationen.

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

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

Tacrolimus: Fluconazol kan øge serumkonzentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange pga. hæmning af metabolismen af tacrolimus via CYP3A4 i tarmen. Der ses ingen signifikante farmakokinetiske ændringer, hvis tacrolimus gives intravenøst. Forhøjet tacrolimus-konzentration er forbundet med nefrotoksicitet. Dosis af oral tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimus-konzentrationen.

Losartan: Fluconazol hæmmer losartans metabolisme til dets aktive metabolit (E-31 74), som er ansvarlig for størstedelen af angiotensin-II-receptor-antagonismen under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

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

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: $C_{\max}$ og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23% og 81% ved kombinationsbehandling med fluconazol sammenlignet med administration af flurbiprofen alene. Tilsvarende blev $C_{\max}$ og AUC for den farmakologisk aktive isomer [S-(+)-

ibuprofen] øget med henholdsvis 15% og 82%, når fluconazol blev administreret samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg) sammenlignet med administration af racemisk ibuprofen alene.

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

Phenytoin: Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisering af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i phenytoins AUC₂₄ med 75% og C_{min} med 128%. Ved kombinationsbehandling anbefales monitorering af serum-phenytoin for at undgå phenytointoksicitet.

Prednison: Der har været en caserapport, hvor en levertransplanteret patient i behandling med prednison udviklede akut binyrebarkinsufficiens, da en tre måneders behandling med fluconazol blev seponeret. Seponeringen af fluconazol forårsagede formentlig en øget CYP3A4-aktivitet, som førte til øget metabolisering af prednison. Patienter i langtidsbehandling med fluconazol og prednison bør overvåges nøje for binyrebarkinsufficiens, når fluconazol seponeres.

Rifabutin: Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket fører til en stigning i AUC for rifabutin med op til 80%. Der har været rapporter om uveitis hos patienter, som blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsbehandling anbefales øget opmærksomhed på rifabutintoksicitet.

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

Sulfonylurinstoffer: Fluconazol er vist at forlænge serumhalveringstiden af samtidigt administrerede orale sulfonylurinstoffer (f.eks. chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) hos raske forsøgspersoner. Hyppig monitorering af blodglucose og passende dosisreduktion af sulfonylurin stof anbefales ved kombinationsbehandling.

Theophyllin: I et placebokontrolleret interaktionsforsøg resulterede administration af fluconazol 200 mg i 14 dage i et 18% fald i gennemsnitlig plasmaclearance af theophyllin. Patienter i behandling med høje doser theophyllin, eller som af andre årsager har en øget risiko for theophyllintoksicitet, bør observeres for tegn på theophyllintoksicitet ved samtidig behandling med fluconazol. Behandlingen bør justeres, hvis der udvikles tegn på toksicitet.

Vinkaalkaloider: Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, som er mulig pga. en hæmmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Baseret på en caserapport på en patient, der fik kombinationsbehandling med all-trans-retinoidsyre (en syreform af vitamin A) og fluconazol, blev der set udvikling af CNS-bivirkninger i form af pseudotumor cerebri, som forsvandt efter seponering af fluconazol. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på forekomsten af CNS-bivirkninger.

Voriconazol (CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer): Samtidig administration af oral voriconazol (400 mg/12 timer i 1 dag, derefter 200 mg/12 timer i 2,5 dage) og oral fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg/24 timer i 4 dage) hos 8 raske mandlige forsøgspersoner resulterede i en stigning i C_{max} og AUC_τ for voriconazol med gennemsnitligt 57% (90% CI: 20%, 107%) henholdsvis 79% (90% CI: 40%, 128%). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og

fluconazol, der vil elimenere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol.

Zidovudin: Fluconazol øger $C_{\max}$ og AUC for zidovudin med henholdsvis 85% og 75% pga. fald i zidovudins orale clearance med ca. 45%. Zidovudins halveringstid blev ligeledes forlænget med ca. 128% ved kombinationsbehandling med fluconazol. Patienter, der bliver behandlet med denne kombination, bør monitoreres for udvikling af zidovudinrelaterede bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan være nødvendig.

Azithromycin: I et åbent, randomiseret, trevejs-*crossover* forsøg med 18 raske forsøgspersoner blev det vurderet, om en enkelt oral dosis på 1.200 mg azithromycin havde effekt på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 800 mg fluconazol såvel som fluconazols effekt på azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra adskillige hundrede gravide kvinder i behandling med fluconazol-standardddosis (<200 mg/dag), administreret som enkelt eller gentagen dosis i det første trimester, viste ingen uønskede virkninger på fostret.

Der er indberettet multiple, kongenitale anormaliteter (inklusive brakycefali, øredysplasi, stor forreste fontanelle, femoral bøjning og radial-humeral synostose) hos spædbørn, hvis mødre var blevet behandlet i mindst tre eller flere måneder med høje doser fluconazol (400-800 mg dagligt) for *kokcidioidomykose*. Det er ikke afklaret, om der er en sammenhæng mellem fluconazol og disse hændelser.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Fluconazol bør ikke anvendes i standarddoseringer og kortvarig behandling til gravide, medmindre det er absolut nødvendigt.

Fluconazol bør kun anvendes i høje doser og/eller i længerevarende behandling til gravide med potentielt livstruende infektioner.

Amning

Fluconazol går over i modermælk og opnår en koncentration, der er lavere end i plasma. Amning kan fortsættes efter en enkelt standardddosis på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje fluconazoldoser.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

tager Diflucan, og bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer forekommer.

4.8 Bivirkninger

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

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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi
	Sjælden	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Sjælden	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjælden	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Søvnighed, insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Kramper, paræstesier, svimmelhed, smagsforstyrrelse
	Sjælden	Tremor
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Sjælden	Torsades de pointes (se pkt 4.4), QT-forlængelse (se pkt.4.4)
Mave-tarmkanalen	Almindelig	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, kvalme
	Ikke almindelig	Obstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) (se pkt. 4.4), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsot (se pkt. 4.4), forhøjet bilirubin (se pkt. 4.4)
	Sjælden	Leversvigt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitis (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Lægemiddeludslæt (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, øget svedtendens
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliative kutanreaktioner, angioødem, ansigtsødem, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed, utilpashed, asteni, feber

Pædiatrisk population

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Det er vist, at fluconazol 50 mg dagligt i op til 28 dage hverken påvirker plasma-testosteron hos mænd eller steroidkoncentrationen hos kvinder i den fertile alder. Fluconazol 200-400 mg dagligt har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsforsøg med phenazon tyder på, at enkelt dosis eller gentagne doser af fluconazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisme.

Følsomhed *in vitro*

Fluconazol viser *in vitro* en antimykotisk aktivitet mod de fleste klinisk almindelige *Candida*-arter (herunder *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* viser et bredt følsomhedsspektrum, hvorimod *C. krusei* er resistent over for fluconazol.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamisk forhold

Der er i dyreforsøg set korrelation mellem mindste hæmmende koncentration (MIC)-værdier og effekt over for eksperimentelle mykoser pga. *Candida* spp. I kliniske forsøg er der en næsten 1:1 lineær sammenhæng mellem AUC og fluconazol-dosis. Der er også en direkte, men ufuldkommen sammenhæng mellem AUC eller dosis og en positiv klinisk respons for behandling af oral candidiasis og i mindre grad candidæmi. Ligeledes kureres i mindre grad infektioner forårsaget af stammer med en højere fluconazol-MIC.

Resistensmekanisme(r)

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

Der har været rapporter om tilfælde af superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte ifølge deres natur ikke er følsomme for fluconazol (f.eks. *Candida krusei*). Sådanne tilfælde kan kræve behandling med et andet svampemiddel.

Grænseværdier (i henhold til EUCAST)

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

Antimykotikum	Species-relaterede breakpoints (S≤/R>)					Non-species-relaterede breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom, R = Resistent

A = Non-species-relaterede breakpoints er blevet fastlagt primært på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter. De er kun til brug ved organismer, som ikke har specifikke breakpoints.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Absorberes godt efter oral indgift. Plasmakoncentrationen (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90% af de niveauer, som nås efter intravenøs indgift. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. Den maksimale plasmakoncentration i fastende tilstand nås 0,5-1,5 time efter dosisindtagelse. Plasmakoncentrationen er proportional med dosis. 90% af *steady state*-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen daglig éngangsdosering. Indgift af støddosis (på dag 1) af dobbelt normal daglig dosis giver plasmakoncentrationer på ca. 90% af *steady state* på dag 2.

Distribution

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til legemets totale vandfase. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12%).

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

I stratum corneum, epidermis-dermis og i ekkrin sved opnås højere koncentrationer af fluconazol end i serum. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 50 mg 1 gang dagligt var

koncentrationen af fluconazol efter 12 dage 73 µg/g, og 7 dage efter behandlingsophør var den stadig 5,8 µg/g. Efter 150 mg 1 gang ugentligt var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 µg/g på 7. dagen og 7 dage efter anden dosis stadig 7,1 µg/g.

Koncentrationen af fluconazol var 4,05 µg/g i raske negle og 1,8 µg/g i syge negle efter 150 mg 1 gang ugentligt i 4 måneder. Fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlingsophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i lille omfang. Kun 11% af en radioaktiv dosis udskilles i urinen som metabolitter. Fluconazol er en selektiv hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol hæmmer også isozym CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles overvejende renalt, og ca. 80% af den indtagne dosis udskilles i urinen som uomdannet lægemiddel. Fluconazolclearance er proportional med kreatinin-clearance. Der er ikke påvist cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt basis for enkeltdosisbehandling ved vaginal candidiasis og dosering 1 gang dagligt og 1 gang ugentligt ved andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, (GFR<20 ml/min) stiger halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som konsekvens heraf er dosisreduktion nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter 3 timers hæmodialysebehandling er ca. 50% af fluconazol elimineret fra blodet.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet hos 113 pædiatriske patienter i 5 forsøg; 2 enkeltdosisforsøg, 2 flerdosisforsøg samt 1 forsøg med præmature nyfødte. Data fra et forsøg kunne ikke tolkes pga. ændringer i formuleringen i løbet af forsøget. Yderligere data var tilgængelige fra et specielt klinisk program ("compassionate use").

Efter administration af 2-8 mg/kg fluconazol til børn i alderen 9 måneder til 15 år fandtes en AUC på 38 µg·t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og distributionsvolumen var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter indgift af en enkelt dosis fandtes en højere plasma-halveringstid på ca. 24 timer. Denne er sammenlignelig med plasma-halveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 3 mg/kg i.v. til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Distributionsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske forsøg med præmature nyfødte. Den gennemsnitlige alder ved den første dosis var 24 timer (9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (0,75-1,1 kg) for 12 for tidligt fødte med en gennemsnitlig gestationsalder på ca. 28 uger. 7 patienter gennemførte undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner à 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg·t/ml (173-385 µg t/ml) på dag 1 og steg til gennemsnitligt 490 µg·t/ml (292-734 µg t/ml) på dag 7, og faldt til gennemsnitligt 360 µg·t/ml (167-566 µg t/ml) på dag 13. Distributionsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470 ml/kg) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1.184 ml/kg (510-2.130 ml/kg) på dag 7 og 1.328 ml/kg (1.040-1.680 ml/kg) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

Et farmakokinetisk forsøg blev foretaget med 22 personer, der var 65 år eller ældre, og som fik en enkelt dosis 50 mg fluconazol. 10 af disse patienter fik samtidig diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml og blev

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste ikke tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag oralt (ca. 27 gange den anbefalede humane dosis). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag havde en øget hyppighed af hepatocellulære adenomer.

Reproduktionstoksicitet

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

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg; stigning i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation er set ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter; de føtale misdannelser inkluderede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kranio-facial ossifikation.

Fødsels indtræden var let forsinket efter 20 mg/kg oralt, og dystoci og forlænget fødsel blev set hos nogle få moderdyr efter 20 og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelserne reflekteredes i en let stigning i antallet af dødfødte unger og nedsat neonatal overlevelse ved disse dosisniveauer. Disse virkninger på fødslen hos rotter er i overensstemmelse med den artsspecifikke østrogensænkende egenskab, som opstår efter høje doser fluconazol. Tilsvarende hormonforandringer er ikke set hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Glycerol 85%
Renset vand
Citronsyremonohydrat
Natriumcitrat (E331)
Kirsebæraroma

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år

Diflucan må højst bruges 30 dage efter anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

180 ml brun type III-hætteglas med aluminiumskruelåg.

Et 20 ml målebæger findes også i pakningen.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Anvend ikke lægemidlet, hvis der er tegn på nedbrydning som unormal lugt, misfarvning, synlige partikler eller udkrystallisering.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:
www.laegemiddelstyrelsen.dk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 10 mg/ml pulver til oral suspension
Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg/ml pulver til oral suspension
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 10 mg fluconazol
Hjælpestoffer: 0,58 g saccharose pr. ml rekonstitueret suspension.

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 40 mg fluconazol
Hjælpestoffer: 0,55 g saccharose pr. ml rekonstitueret suspension.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Diflucan er indiceret til voksne til behandling af:

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

Diflucan er indiceret profylaktisk hos voksne:

- Mod tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recediv.
- Mod tilbagefald af orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos patienter med hiv, som har høj risiko for recediv.
- For at reducere incidensen af tilbagefald af vaginal candidiasis (4 eller flere episoder om året).
- Mod *candida*-infektioner hos patienter med forlænget neutropni (f.eks. patienter med hæmatologiske maligniteter, der får kemoterapi, eller patienter, der har fået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1)).

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

Diflucan anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis samt til forebyggelse af svampeinfektioner hos immunsupprimerede patienter.

Diflucan kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til at forebygge tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recidiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan startes, før identifikation og resultaterne af andre laboratorieundersøgelser foreligger. Den antiinfektive behandling skal justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Dosis afhænger af svampeinfektionens art og sværhedsgrad. Ved infektioner, der kræver flergangsdosering, skal behandlingen fortsættes, indtil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser, at den aktive svampeinfektion er aftaget. Hvis behandlingen er for kortvarig, kan det medføre recidiv af den aktive infektion.

Voksne:

Indikation		Dosering	Behandlingsvarighed
Kryptokokkose	- Behandling af kryptokokmeningitis	Støddosis: 400 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 200-400 mg dagligt	Sædvanligvis mindst 6-8 uger. Ved livstruende infektioner kan den daglige dosis øges til 800 mg.
	- Vedligeholdelsesdosis til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.	200 mg dagligt	På ubestemt tid med en daglig dosis på 200 mg
Kokcidioidomykose		200-400 mg	Fra 11 måneder og op til 24 måneder eller længere afhængig af patienten. 800 mg dagligt kan overvejes til nogle infektioner og især ved meningeale sygdomme.
Invasiv candidiasis		Støddosis: 800 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 400 mg dagligt	I almindelighed er den anbefalede behandlingsvarighed for candidæmi 2 uger efter første negative bloddyrkning og manglende tegn og symptomer på candidæmi.
Behandling af mukøs candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg dagligt.	7-21 dage (indtil orofaryngeal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.
	- Øsofageal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på	14-30 dage (indtil øsofageal candidiasis er i bedring).

		dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg dagligt.	Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Candiduri	200-400 mg dagligt	7–21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg dagligt	14 dage
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50-100 mg dagligt	Op til 28 dage. Længere afhængigt af både infektionens sværhedsgrad og underliggende immunsuppres- sion / infektion.
Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med hiv, der har høj risiko for tilbagefald	- Orofaryngeal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression
	- Øsofageal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.
Genital candi- diasis	- Akut vaginal candidiasis - Candidal balanitis	150 mg	Enkeltdosis
	- Behandling af og profylaktisk mod tilbage- vendende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder pr. år)	150 mg hver 3. dag i alt 3 gange (dag 1, 4 og 7) efterfulgt af 150 mg én gang ugentligt som vedligeholdelses- dosis	Vedligeholdelsesdosis: 6 måneder.
Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> - <i>tinea corporis</i> - <i>tinea cruris</i> - <i>candida</i> -infektioner	150 mg én gang om ugen eller 50 mg én gang dagligt	2-4 uger, ved <i>tinea pedis</i> kan op til 6 ugers behandling være nødvendig.
	- <i>tinea versicolor</i>	300-400 mg én gang om ugen	1-3 uger
		50 mg én gang dagligt	2-4 uger
	- <i>tinea unguinum</i> (onykomykose)	150 mg én gang om ugen	Behandlingen skal fortsættes, indtil den inficerede negl er erstattet (ikke inficeret negl groet ud). Det kan tage 3-6 måneder for en fingernegl at gro ud på ny og 6–12 måneder for en tånegl. Væksthastigheden har dog betydelig individuel variation og aldersvariation. Efter en succes- fuld behandling af langvarige kroniske infektioner kan neglen af og til forblive beskadiget.
Profylakse ved candida-		200-400 mg	Behandlingen bør indledes flere dage før, neutropeni forventes at

infektioner hos patienter med langvarig neutropeni			opstå, og skal fortsættes i 7 dage efter patientens bedring efter neutropenien, efter neutrofiltallet er nået $>1.000/\text{mm}^3$.
---	--	--	--

Særlige patientgrupper

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen ændring af enkeltdosisbehandling. Hos patienter (inklusive børn) med nedsat nyrefunktion, der skal i flerdosisbehandling med fluconazol, gives initialt 50–400 mg under hensyntagen til anbefalet daglig dosis for den pågældende indikation. Efter den initiale støddosis bør daglig dosis (under hensyntagen til indikation) baseres på følgende tabel:

Kreatininclearance (ml/min)	Procent af anbefalet dosis
> 50	100%
≤ 50 (ingen dialyse)	50%
Regelmæssig dialyse	100% efter hver dialyse

Patienter i regelmæssig dialyse bør få 100% af den anbefalede dosis efter hver dialyse, og på ikke-dialyse-dage bør patienten doseres i henhold til kreatininclearance.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede tilgængelige data for patienter med nedsat leverfunktion. Fluconazol skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4. og 4.8).

Pædiatrisk population

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

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne afhænger behandlingens varighed af det kliniske og mykologiske respons. Diflucan gives som én enkelt daglig dosis.

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

Spædbørn, småbørn og børn (fra 28 dage til 11 år):

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

patienter		inducerede neutropeni (se under dosering til voksne)
------------------	--	--

Unge (mellem 12-17 år):

Afhængigt af vægt og udvikling vil lægen vurdere, hvilken dosering (voksne eller børn) der er den mest hensigtsmæssige. Kliniske data tyder på, at børn har en højere fluconazol-clearance end den, der ses hos voksne. Doser på 100, 200 og 400 mg til voksne svarer til doser på 3, 6 og 12 mg/kg til børn for opnåelse af samme systemiske eksponering.

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

Nyfødte (født til termin) (0-27 dage):

Nyfødte udskiller fluconazol langsomt. Der er kun få farmakokinetiske data til at understøtte nedenstående dosering til nyfødte (se pkt. 5.2).

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

Administrationsmåde

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for fluconazol, andre azolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

Samtidig behandling med terfenadin er kontraindiceret hos patienter, der får Diflucan 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsforsøg med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres af CYP3A4 som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin er kontraindiceret hos patienter, der får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tinea capitis

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

Kryptokokkose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af kryptokokkose andre steder (f.eks. pulmonal eller kutan kryptokokkose). Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Dyb endemisk mykose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af andre former for endemiske mykoser som f.eks. parakoccidiodomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose. Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Nyresystemet

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

Lever og galdeveje

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Diflucan er i sjældne tilfælde blevet forbundet med hepatotoksicitet, herunder letale tilfælde, primært hos patienter med alvorlige tilgrundliggende sygdomme. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem hepatotoksicitet og den totale døgndosis af fluconazol, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde var hepatotoksiciteten reversibel efter seponering.

Patienter, som udvikler unormale leverfunktionsværdier under behandling med fluconazol, skal monitoreres tæt for udvikling af mere alvorlige leverskader.

Patienten skal informeres om mulige tegn på alvorlig leversygdom (vigtigst asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot) og om straks at afbryde behandlingen og kontakte en læge.

Kardiovaskulært system

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

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande . Samtidig administration af andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via CYP3A4 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Det er blevet påvist, at den anbefalede terapeutiske dosis af halofantrin forlænger QTc-intervallet, og at det er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

Patienter har i sjældne tilfælde udviklet eksfoliative kutane reaktioner, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse under behandling med fluconazol. Aids- patienter er mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige hudreaktioner i forbindelse med mange lægemidler. Hvis der udvikles udslæt, der kan tilskrives fluconazol, hos en patient i behandling for en overfladisk svampeinfektion, skal fluconazol seponeres. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, skal de monitoreres tæt og fluconazol seponeres, hvis der udvikles *bulløse* læsioner eller *erythema* multifforme.

Overfølsomhed

I sjældne tilfælde er der rapporteret om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

CYP-isoenzymer

Fluconazol er en potent CYP2C9-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en hæmmer af CYP2C19. Patienter, der får Diflucan samtidig med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, og som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, skal monitoreres (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Patienter i samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjælpstoffer

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:

Cisaprid: Der har været rapporter om hjertetilfælde, herunder *torsades de pointes*, hos patienter, som fik fluconazol sammen med cisaprid. Et kontrolleret forsøg har vist, at fluconazol 200 mg én gang dagligt sammen med cisaprid 20 mg 4 gange dagligt gav en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af cisaprid og forlængelse af QTc-intervallet. Samtidig behandling med fluconazol og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Eftersom der er set alvorlige hjertearytmier sekundært til forlænget QTc-interval hos patienter i behandling med antimykotiske azoler og terfenadin, er der udført interaktionsforsøg. Ét forsøg med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt øger plasmakoncentrationen af terfenadin signifikant. Samtidig behandling med fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten følges nøje.

Astemizol: Samtidig behandling med fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance, resulterende i en stigning i astemizols plasmakoncentration, som kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og astemizol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozid-plasmakoncentration kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Quinidin: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* og *in vivo*, kan samtidig administration af fluconazol og quinidin medføre hæmning af quinidins metabolisme. Behandling med quinidin er blevet associeret med QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Erythromycin: Ved samtidig anvendelse af fluconazol og erythromycin er der øget risiko for kardiotoxicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Samtidig behandling med fluconazol og erythromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler kan ikke anbefales:

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

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler medfører forsigtighedsregler og dosisjustering:

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

Rifampicin: Samtidig behandling med fluconazol og rifampicin resulterer i et 25% fald i AUC og en 20% kortere halveringstid for fluconazol. Dosisøgning af fluconazol bør overvejes til patienter, der behandles samtidig med fluconazol og rifampicin.

Interaktionsforsøg har vist, at der ikke sker klinisk signifikant ændring i absorptionen af oralt administreret fluconazol ved anvendelse sammen med føde, cimetidin, antacida eller efter helkropsstrålebehandling i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en potent hæmmer af CYP-isoenzym 2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4. Fluconazol er også en hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over de observerede/dokumenterede interaktioner anført nedenfor er der en risiko for øget plasmakonzentration af andre stoffer metaboliseret af CYP2C9 og CYP3A4 ved administration sammen med fluconazol. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af disse kombinationer, og patienterne bør følges nøje. Den enzymhæmmende effekt af fluconazol fortsætter i 4-5 dage efter ophør med fluconazolbehandling pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos raske forsøgspersoner steg AUC₁₀ for alfentanil til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af CYP3A4. Dosisjustering af alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol øger effekten af amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan evt. måles ved start af kombinationsbehandling og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør justeres, hvis nødvendigt.

Amphotericin B: Samtidig administration af fluconazol og amphotericin B hos inficerede normale og immunsupprimerede mus viste følgende resultater: en lille additiv antimykotisk effekt ved systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion ved intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans*, og antagonisme mellem de to lægemidler ved systemisk infektion med *A. fumigatus*. Det vides ikke, om resultaterne fra disse studier er klinisk signifikante.

Antikoagulantia: Som for andre antimykotiske azoler har erfaringer efter markedsføring vist blødningstilfælde (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med forlænget protrombintid hos patienter, der får fluconazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med fluconazol og warfarin var protrombintiden forlænget til op til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af warfarin-metabolismen via CYP2C9. Protrombintiden skal monitoreres nøje hos patienter, der får antikoagulantia af coumarin-typen samtidig med fluconazol. Dosisjustering af warfarin kan blive nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), f.eks. midazolam, triazolam: Efter oral administration af midazolam medførte fluconazol en væsentlig stigning i midazolams koncentration og en væsentligt øget psykomotorisk påvirkning. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og midazolam 7,5 mg øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 3,7 og 2,2 gange. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og triazolam 0,25 mg øgede triazolams AUC og halveringstid henholdsvis 4,4 og 2,3 gange. Potenseret og forlænget virkning af triazolam er set ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin er nødvendig hos patienter i behandling med fluconazol, bør det overvejes at give en mindre benzodiazepindosis, og patienterne bør monitoreres i passende grad.

Carbamazepin: Fluconazol hæmmer metabolismen af carbamazepin, og der er set stigning i serumcarbamazepin på ca. 30%. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan blive nødvendig afhængigt af koncentrationsmålinger/effekt.

Calciumantagonister: Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan muligvis øge den systemiske eksponering af calciumantagonister. Hyppig monitorering for bivirkninger anbefales.

Celecoxib: Under samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200 mg) steg $C_{\max}$ og AUC for celecoxib med henholdsvis 68% og 134%. Det kan være nødvendigt at halvere celecoxibdosis ved samtidig behandling med fluconazol.

Cyclophosphamid: Kombinationsbehandling med cyclophosphamid og fluconazol fører til stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på risikoen for stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin.

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

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

Immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazol øger koncentrationen og AUC af ciclosporin signifikant. Ved samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg dagligt) blev AUC for ciclosporin øget 1,8 gange. Kombinationen kan anvendes med dosisnedsættelse af ciclosporin afhængigt af ciclosporin-koncentrationen.

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

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

Tacrolimus: Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange pga. hæmning af metabolismen af tacrolimus via CYP3A4 i tarmen. Der ses ingen signifikante farmakokinetiske ændringer, hvis tacrolimus gives intravenøst. Forhøjet tacrolimus-koncentration er forbundet med nefrotoksicitet. Dosis af oral tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimus-koncentrationen.

Losartan: Fluconazol hæmmer losartans metabolisme til dets aktive metabolit (E-31 74), som er ansvarlig for størstedelen af angiotensin-II-receptor-antagonismen under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

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

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: $C_{\max}$ og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23% og 81% ved kombinationsbehandling med fluconazol sammenlignet med administration af flurbiprofen alene. Tilsvarende blev $C_{\max}$ og AUC for den farmakologisk aktive isomer [S-(+)-

ibuprofen] øget med henholdsvis 15% og 82%, når fluconazol blev administreret samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg) sammenlignet med administration af racemisk ibuprofen alene.

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

Phenytoin: Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisering af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i phenytoins AUC₂₄ med 75% og C_{min} med 128%. Ved kombinationsbehandling anbefales monitorering af serum-phenytoin for at undgå phenytointoksicitet.

Prednison: Der har været en caserapport, hvor en levertransplanteret patient i behandling med prednison udviklede akut binyrebarkinsufficiens, da en tre måneders behandling med fluconazol blev seponeret. Seponeringen af fluconazol forårsagede formentlig en øget CYP3A4-aktivitet, som førte til øget metabolisering af prednison. Patienter i langtidsbehandling med fluconazol og prednison bør overvåges nøje for binyrebarkinsufficiens, når fluconazol seponeres.

Rifabutin: Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket fører til en stigning i AUC for rifabutin med op til 80%. Der har været rapporter om uveitis hos patienter, som blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsbehandling anbefales øget opmærksomhed på rifabutintoksicitet.

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

Sulfonylurinstoffer: Fluconazol er vist at forlænge serumhalveringstiden af samtidigt administrerede orale sulfonylurinstoffer (f.eks. chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) hos raske forsøgspersoner. Hyppig monitorering af blodglucose og passende dosisreduktion af sulfonylurin stof anbefales ved kombinationsbehandling.

Theophyllin: I et placebokontrolleret interaktionsforsøg resulterede administration af fluconazol 200 mg i 14 dage i et 18% fald i gennemsnitlig plasmaclearance af theophyllin. Patienter i behandling med høje doser theophyllin, eller som af andre årsager har en øget risiko for theophyllintoksicitet, bør observeres for tegn på theophyllintoksicitet ved samtidig behandling med fluconazol. Behandlingen bør justeres, hvis der udvikles tegn på toksicitet.

Vinkaalkaloider: Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, som er mulig pga. en hæmmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Baseret på en caserapport på en patient, der fik kombinationsbehandling med all-trans-retinoidsyre (en syreform af vitamin A) og fluconazol, blev der set udvikling af CNS-bivirkninger i form af pseudotumor cerebri, som forsvandt efter seponering af fluconazol. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på forekomsten af CNS-bivirkninger.

Voriconazol (CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer): Samtidig administration af oral voriconazol (400 mg/12 timer i 1 dag, derefter 200 mg/12 timer i 2,5 dage) og oral fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg/24 timer i 4 dage) hos 8 raske mandlige forsøgspersoner resulterede i en stigning i C_{max} og AUC_τ for voriconazol med gennemsnitligt 57% (90% CI: 20%, 107%) henholdsvis 79% (90% CI: 40%, 128%). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og

fluconazol, der vil elimenere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol.

Zidovudin: Fluconazol øger $C_{\max}$ og AUC for zidovudin med henholdsvis 85% og 75% pga. fald i zidovudins orale clearance med ca. 45%. Zidovudins halveringstid blev ligeledes forlænget med ca. 128% ved kombinationsbehandling med fluconazol. Patienter, der bliver behandlet med denne kombination, bør monitoreres for udvikling af zidovudinrelaterede bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan være nødvendig.

Azithromycin: I et åbent, randomiseret, trevejs-*crossover* forsøg med 18 raske forsøgspersoner blev det vurderet, om en enkelt oral dosis på 1.200 mg azithromycin havde effekt på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 800 mg fluconazol såvel som fluconazols effekt på azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra adskillige hundrede gravide kvinder i behandling med fluconazol-standardddosis (<200 mg/dag), administreret som enkelt eller gentagen dosis i det første trimester, viste ingen uønskede virkninger på fostret.

Der er indberettet multiple, kongenitale anormaliteter (inklusive brakycefali, øredysplasi, stor forreste fontanelle, femoral bøjning og radial-humeral synostose) hos spædbørn, hvis mødre var blevet behandlet i mindst tre eller flere måneder med høje doser fluconazol (400-800 mg dagligt) for *kokcidioidomykose*. Det er ikke afklaret, om der er en sammenhæng mellem fluconazol og disse hændelser.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Fluconazol bør ikke anvendes i standarddoseringer og kortvarig behandling til gravide, medmindre det er absolut nødvendigt.

Fluconazol bør kun anvendes i høje doser og/eller i længerevarende behandling til gravide med potentielt livstruende infektioner.

Amning

Fluconazol går over i modermælk og opnår en koncentration, der er lavere end i plasma. Amning kan fortsættes efter en enkelt standardddosis på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje fluconazoldoser.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

tager Diflucan, og bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse symptomer forekommer.

4.8 Bivirkninger

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

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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi
	Sjælden	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Sjælden	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjælden	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Søvnighed, insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Kramper, paræstesier, svimmelhed, smagsforstyrrelse
	Sjælden	Tremor
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Sjælden	Torsades de pointes (se pkt 4.4), QT-forlængelse (se pkt.4.4)
Mave-tarmkanalen	Almindelig	Abdominalsmerter, opkastning, diarré, kvalme
	Ikke almindelig	Obstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT) (se pkt. 4.4), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsot (se pkt. 4.4), forhøjet bilirubin (se pkt. 4.4)
	Sjælden	Leversvigt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitis (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Lægemiddeludslæt (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, øget svedtendens
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliative kutanreaktioner, angioødem, ansigtsødem, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed, utilpashed, asteni, feber

Pædiatrisk population

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Det er vist, at fluconazol 50 mg dagligt i op til 28 dage hverken påvirker plasma-testosteron hos mænd eller steroidkoncentrationen hos kvinder i den fertile alder. Fluconazol 200-400 mg dagligt har ingen klinisk signifikant effekt på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsforsøg med phenazon tyder på, at enkeltdosis eller gentagne doser af fluconazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisme.

Følsomhed *in vitro*

Fluconazol viser *in vitro* en antimykotisk aktivitet mod de fleste klinisk almindelige *Candida*-arter (herunder *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* viser et bredt følsomhedsspektrum, hvorimod *C. krusei* er resistent over for fluconazol.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamisk forhold

Der er i dyreforsøg set korrelation mellem mindste hæmmende koncentration (MIC)-værdier og effekt over for eksperimentelle mykoser pga. *Candida* spp. I kliniske forsøg er der en næsten 1:1 lineær sammenhæng mellem AUC og fluconazol-dosis. Der er også en direkte, men ufuldkommen sammenhæng mellem AUC eller dosis og en positiv klinisk respons for behandling af oral candidiasis og i mindre grad candidæmi. Ligeledes kureres i mindre grad infektioner forårsaget af stammer med en højere fluconazol-MIC.

Resistensmekanisme(r)

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

Der har været rapporter om tilfælde af superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte ifølge deres natur ikke er følsomme for fluconazol (f.eks. *Candida krusei*). Sådanne tilfælde kan kræve behandling med et andet svampemiddel.

Grænseværdier (i henhold til EUCAST)

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

Antimykotikum	Species-relaterede breakpoints (S≤/R>)					Non-species-relaterede breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom, R = Resistent

A = Non-species-relaterede breakpoints er blevet fastlagt primært på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter. De er kun til brug ved organismer, som ikke har specifikke breakpoints.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Absorberes godt efter oral indgift. Plasmakoncentrationen (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90% af de niveauer, som nås efter intravenøs indgift. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. Den maksimale plasmakoncentration i fastende tilstand nås 0,5-1,5 time efter dosisindtagelse. Plasmakoncentrationen er proportional med dosis. 90% af *steady state*-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen daglig éngangsdosering. Indgift af støddosis (på dag 1) af dobbelt normal daglig dosis giver plasmakoncentrationer på ca. 90% af *steady state* på dag 2.

Distribution

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til legemets totale vandfase. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12%).

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

I stratum corneum, epidermis-dermis og i ekkrin sved opnås højere koncentrationer af fluconazol end i serum. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 50 mg 1 gang dagligt var koncentrationen af fluconazol efter 12 dage 73 µg/g, og 7 dage efter behandlingsophør var den stadig

5,8 µg/g. Efter 150 mg 1 gang ugentligt var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 µg/g på 7. dagen og 7 dage efter anden dosis stadig 7,1 µg/g.

Koncentrationen af fluconazol var 4,05 µg/g i raske negle og 1,8 µg/g i syge negle efter 150 mg 1 gang ugentligt i 4 måneder. Fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlingsophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i lille omfang. Kun 11% af en radioaktiv dosis udskilles i urinen som metabolitter. Fluconazol er en selektiv hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol hæmmer også isozym CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles overvejende renalt, og ca. 80% af den indtagne dosis udskilles i urinen som uomdannet lægemiddel. Fluconazolclearance er proportional med kreatinin-clearance. Der er ikke påvist cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt basis for enkeltdosisbehandling ved vaginal candidiasis og dosering 1 gang dagligt og 1 gang ugentligt ved andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, (GFR<20 ml/min) stiger halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som konsekvens heraf er dosisreduktion nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter 3 timers hæmodialysebehandling er ca. 50% af fluconazol elimineret fra blodet.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet hos 113 pædiatriske patienter i 5 forsøg; 2 enkeltdosisforsøg, 2 flerdosisforsøg samt 1 forsøg med præmature nyfødte. Data fra et forsøg kunne ikke tolkes pga. ændringer i formuleringen i løbet af forsøget. Yderligere data var tilgængelige fra et specielt klinisk program ("compassionate use").

Efter administration af 2-8 mg/kg fluconazol til børn i alderen 9 måneder til 15 år fandtes en AUC på 38 µg·t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og distributionsvolumen var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter indgift af en enkelt dosis fandtes en højere plasma-halveringstid på ca. 24 timer. Denne er sammenlignelig med plasma-halveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 3 mg/kg i.v. til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Distributionsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske forsøg med præmature nyfødte. Den gennemsnitlige alder ved den første dosis var 24 timer (9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (0,75-1,1 kg) for 12 for tidligt fødte med en gennemsnitlig gestationsalder på ca. 28 uger. 7 patienter gennemførte undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner à 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg·t/ml (173-385 µg t/ml) på dag 1 og steg til gennemsnitligt 490 µg·t/ml (292-734 µg t/ml) på dag 7, og faldt til gennemsnitligt 360 µg·t/ml (167-566 µg t/ml) på dag 13. Distributionsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470 ml/kg) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1.184 ml/kg (510-2.130 ml/kg) på dag 7 og 1.328 ml/kg (1.040-1.680 ml/kg) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

Et farmakokinetisk forsøg blev foretaget med 22 personer, der var 65 år eller ældre, og som fik en enkelt dosis 50 mg fluconazol. 10 af disse patienter fik samtidig diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml og blev nået 1,3 timer efter indtagelse. Gennemsnitligt AUC var 76,4 ± 20,3 µg·t/ml, og den gennemsnitlige

halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametre er højere end de tilsvarende værdier rapporteret hos unge, raske, frivillige mænd. Samtidig administration af diuretika ændrede ikke AUC eller $C_{\max}$ signifikant. Kreatininclearance (74 ml/min), den procentdel af lægemidlet, der blev genfundet uomdannet i urinen (0-24 time, 22%), og estimeret for fluconazols renale clearance (0,124 ml/min/kg) hos ældre var desuden generelt lavere end værdierne hos yngre, frivillige forsøgspersoner. Ændringen i fluconazols fordeling hos ældre synes derfor at være relateret til nedsat nyrefunktion, som er karakteristisk hos denne patientgruppe.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste ikke tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag oralt (ca. 27 gange den anbefalede humane dosis). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag havde en øget hyppighed af hepatocellulære adenomer.

Reproduktionstoksicitet

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

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg; stigning i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation er set ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter; de føtale misdannelser inkluderede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kranio-facial ossifikation.

Fødselens indtræden var let forsinket efter 20 mg/kg oralt, og dystoci og forlænget fødsel blev set hos nogle få moderdyr efter 20 og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelserne reflekteredes i en let stigning i antallet af dødfødte unger og nedsat neonatal overlevelse ved disse dosisniveauer. Disse virkninger på fødslen hos rotter er i overensstemmelse med den artsspecifikke østrogensænkende egenskab, som opstår efter høje doser fluconazol. Tilsvarende hormonforandringer er ikke set hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Silica, kolloid vandfri
Titandioxid (E171)
Xanthangummi
Natriumcitrat (E331)
Citronsyre, vandfri (E330)
Natriumbenzoat (E211)
Naturlig orangesmag (indeholder appelsinolie og maltodextrin)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Pulver til oral suspension: 24 måneder.

Rekonstitueret suspension: 28 dage.

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til oral suspension 10 mg/ml og 40 mg/ml (60 ml flaske): Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Pulver til oral suspension 10 mg/ml (175 ml flaske): Opbevares under 25°C.

Hold flasken tæt tillukket.

Opbevaringsbetingelser for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Diflucan 10 mg/ml pulver til oral suspension:

En 60 ml flaske, der indeholder 24,4 g pulver til oral suspension. Efter rekonstitution er volumen af suspensionen 40 ml, der giver en brugbar volumen på 35 ml.

En 175 ml flaske, der indeholder 67,1 g pulver til oral suspension. Efter rekonstitution er volumen af suspensionen 110 ml, der giver en brugbar volumen på 100 ml.

Diflucan 40 mg/ml pulver til oral suspension:

En 60 ml flaske der indeholder 24,4 g pulver til oral suspension. Efter rekonstitution er volumen af suspensionen 40 ml, der giver en brugbar volumen på 35 ml.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

I nogle tilfælde leveres en 5 ml måleske og/eller en 5 ml doseringssprøjte med en tryk-ind-flaskeadaptor sammen med 60 ml flasken.

Der leveres en måleske sammen med 175 ml flasken.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Instruktioner om rekonstitution:

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

60 ml flasken:

1. Bank på flasken for at løsne pulveret.
2. Tilsæt en lille mængde almindeligt vand og ryst flasken kraftigt. Tilsæt vand op til markeringen på flasken (dette svarer til tilsættelse af 24 ml vand).
3. Ryst grundigt i 1-2 minutter for at få en homogen suspension.
4. Noter udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskeetiketten (holdbarheden for den rekonstituerede suspension er 28 dage).

Brugsanvisning:

Ryst den lukkede flaske med den rekonstituerede suspension inden brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Al ikke anvendt suspension skal kasseres 28 dage efter rekonstitution.

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:
www.laegemiddelstyrelsen.dk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 25 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg fluconazol.
Hver 50 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg fluconazol.
Hver 100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 200 mg fluconazol.
Hver 200 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 400 mg fluconazol.

Hver ml indeholder 2 mg fluconazol.

Hjælpestoffer: Hver ml indeholder også 9 mg natriumchlorid (svarende til 0,154 mmol natrium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Diflucan er indiceret til voksne til behandling af:

- Kryptokokmeningitis (se pkt. 4.4).
- Kokcidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukøs candidiasis inklusive orofaryngeal, øsofageal candidiasis, candiduri og kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidiasis (øm mund efter protese), hvis mundhygiejnen eller lokalbehandling er utilstrækkelig.

Diflucan er indiceret profylaktisk hos voksne:

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

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

Diflucan anvendes til behandling af mukøs candidiasis (orofaryngeal, øsofagal), invasiv candidiasis, kryptokokmeningitis samt til forebyggelse af svampeinfektioner hos immunsupprimerede patienter. Diflucan kan anvendes som vedligeholdelsesbehandling til at forebygge tilbagefald af kryptokokmeningitis hos børn med høj risiko for recidiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan startes, før identifikation og resultaterne af andre laboratorieundersøgelser foreligger. Den antiinfektive behandling skal justeres i overensstemmelse med disse resultater, når de foreligger.

Officielle retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Dosis afhænger af svampeinfektionens art og sværhedsgrad. Ved infektioner, der kræver flergangsdosering, skal behandlingen fortsættes, indtil kliniske parametre eller laboratorieprøver viser, at den aktive svampeinfektion er aftaget. Hvis behandlingen er for kortvarig, kan det medføre recidiv af den aktive infektion.

Voksne:

Indikation		Dosering	Behandlingsvarighed
Kryptokokkose	- Behandling af kryptokokmeningitis	Støddosis: 400 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 200-400 mg dagligt	Sædvanligvis mindst 6-8 uger. Ved livstruende infektioner kan den daglige dosis øges til 800 mg.
	- Vedligeholdelsesdosis til forebyggelse af tilbagefald af kryptokokmeningitis hos patienter med høj risiko for recidiv.	200 mg dagligt	På ubestemt tid med en daglig dosis på 200 mg
Kokcidioidomykose		200-400 mg	Fra 11 måneder og op til 24 måneder eller længere afhængig af patienten. 800 mg dagligt kan overvejes til nogle infektioner og især ved meningeale sygdomme.
Invasiv candidiasis		Støddosis: 800 mg på dag 1. Efterfølgende doser: 400 mg dagligt	I almindelighed er den anbefalede behandlingsvarighed for candidæmi 2 uger efter første negative bloddyrkning og manglende tegn og symptomer på candidæmi.
Behandling af mukøs candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg dagligt.	7-21 dage (indtil orofaryngeal candidiasis er i bedring). Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorligt nedsat immunforsvar.
	- Øsofageal candidiasis	Støddosis: 200-400 mg på	14-30 dage (indtil øsofageal candidiasis er i bedring).

		dag 1. Efterfølgende dosis: 100-200 mg dagligt.	Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Candiduri	200-400 mg dagligt	7–21 dage. Længere perioder kan anvendes til patienter med alvorlig nedsat immunfunktion.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg dagligt	14 dage
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50-100 mg dagligt	Op til 28 dage. Længere afhængigt af både infektionens sværhedsgrad og underliggende immunsuppres- sion / infektion.
Forebyggelse af tilbagefald af mukøs candidiasis hos patienter med hiv, der har høj risiko for tilbagefald	- Orofaryngeal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen.	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression
	- Øsofageal candidiasis	100-200 mg dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen	Ubegrænset periode hos patienter med kronisk immunsuppression.
Profylakse ved candida- infektioner hos patienter med langvarig neutropeni		200-400 mg	Behandlingen bør indledes flere dage før, neutropeni forventes at opstå, og skal fortsættes i 7 dage efter patientens bedring efter neutropenien, efter neutrofiltallet er nået $>1.000/\text{mm}^3$.

Særlige patientgrupper

Ældre

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

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen ændring af enkeltdosisbehandling. Hos patienter (inklusive børn) med nedsat nyrefunktion, der skal i flerdosisbehandling med fluconazol, gives initialt 50–400 mg under hensyntagen til anbefalet daglig dosis for den pågældende indikation. Efter den initiale støddosis bør daglig dosis (under hensyntagen til indikation) baseres på følgende tabel:

Kreatininclearance (ml/min)	Procent af anbefalet dosis
> 50	100%
≤ 50 (ingen dialyse)	50%
Regelmæssig dialyse	100% efter hver dialyse

Patienter i regelmæssig dialyse bør få 100% af den anbefalte dosis efter hver dialyse, og på ikke-dialyse-dage bør patienten doseres i henhold til kreatininclearance.

Nedsat leverfunktion

Der er begrænsede tilgængelige data for patienter med nedsat leverfunktion. Fluconazol skal derfor administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4. og 4.8).

Pædiatrisk population

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

Som ved tilsvarende infektioner hos voksne afhænger behandlingens varighed af det kliniske og mykologiske respons. Diflucan gives som én enkelt daglig dosis.

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

Spædbørn, småbørn og børn (fra 28 dage til 11 år):

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

Unge (mellem 12-17 år):

Afhængigt af vægt og udvikling vil lægen vurdere, hvilken dosering (voksne eller børn) der er den mest hensigtsmæssige. Kliniske data tyder på, at børn har en højere fluconazol-clearance end den, der ses hos voksne. Doser på 100, 200 og 400 mg til voksne svarer til doser på 3, 6 og 12 mg/kg til børn for opnåelse af samme systemiske eksponering.

Nyfødte (født til termin) (0-27 dage):

Nyfødte udskiller fluconazol langsomt. Der er kun få farmakokinetiske data til at understøtte nedenstående dosering til nyfødte (se pkt. 5.2).

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

Administrationsmåde

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

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

For instruktioner om håndtering af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for fluconazol, andre azolderivater eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1).

Samtidig behandling med terfenadin er kontraindiceret hos patienter, der får Diflucan 400 mg dagligt eller højere i flergangsdosering, baseret på resultaterne i et interaktionsforsøg med flerdosisbehandling. Samtidig behandling med andre lægemidler kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres af CYP3A4 som f.eks. cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin og erythromycin er kontraindiceret hos patienter, der får fluconazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tinea capitis

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

Kryptokokkose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af kryptokokkose andre steder (f.eks. pulmonal eller kutan kryptokokkose). Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Dyb endemisk mykose

Der er begrænset bevis for fluconazols virkning ved behandling af andre former for endemiske mykoser som f.eks. parakoccidioidomykose, lymfokutan sporotrikose og histoplasmose. Dosisanbefaling er derfor ikke mulig.

Nyresystemet

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

Lever og galdeveje

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion.

Diflucan er i sjældne tilfælde blevet forbundet med hepatotoksicitet, herunder letale tilfælde, primært hos patienter med alvorlige tilgrundliggende sygdomme. Der er ikke påvist nogen sammenhæng mellem hepatotoksicitet og den totale døgndosis af fluconazol, behandlingsvarigheden eller patientens køn eller alder. I de fleste tilfælde var hepatotoksiciteten reversibel efter seponering.

Patienter, som udvikler unormale leverfunktionsværdier under behandling med fluconazol, skal monitoreres tæt for udvikling af mere alvorlige leverskader.

Patienten skal informeres om mulige tegn på alvorlig leversygdom (vigtigst asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, opkastning og gulsot) og om straks at afbryde behandlingen og kontakte en læge.

Kardiovaskulært system

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

Diflucan bør administreres med forsigtighed til patienter med potentielt proarytmiske tilstande. Samtidig administration af andre lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet, og som metaboliseres via CYP3A4 er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Det er blevet påvist, at den anbefalede terapeutiske dosis af halofantrin forlænger QTc-intervallet, og at det er et CYP3A4-substrat. Samtidig brug af fluconazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se pkt. 4.5).

Dermatologiske reaktioner

Patienter har i sjældne tilfælde udviklet eksfoliative kutane reaktioner, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse under behandling med fluconazol. Aids-patienter er mere tilbøjelige til at udvikle alvorlige hudreaktioner i forbindelse med mange lægemidler. Hvis der udvikles udslæt, der kan tilskrives fluconazol, hos en patient i behandling for en overfladisk svampeinfektion, skal fluconazol seponeres. Hvis patienter med invasive/systemiske svampeinfektioner udvikler udslæt, skal de monitoreres tæt og fluconazol seponeres, hvis der udvikles *bulløse* læsioner eller *erythema* multifforme.

Overfølsomhed

I sjældne tilfælde er der rapporteret om anafylaktiske reaktioner (se pkt. 4.3).

CYP-isoenzymer

Fluconazol er en potent CYP2C9-hæmmer og en moderat CYP3A4-hæmmer. Fluconazol er også en hæmmer af CYP2C19. Patienter, der får Diflucan samtidig med lægemidler med et smalt terapeutisk vindue, og som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, skal monitoreres (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Patienter i samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 0,154 mmol natrium pr. ml. Der skal tages hensyn hertil hos patienter på diæt med kontrolleret saltindtagelse.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler er kontraindiceret:

Cisaprid: Der har været rapporter om hjertetilfælde, herunder *torsades de pointes*, hos patienter, som fik fluconazol sammen med cisaprid. Et kontrolleret forsøg har vist, at fluconazol 200 mg én gang dagligt sammen med cisaprid 20 mg 4 gange dagligt gav en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af cisaprid og forlængelse af QTc-intervallet. Samtidig behandling med fluconazol og cisaprid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Eftersom der er set alvorlige hjertearytmier sekundært til forlænget QTc-interval hos patienter i behandling med antimykotiske azoler og terfenadin, er der udført interaktionsforsøg. Ét forsøg med 200 mg fluconazol én gang dagligt viste ingen forlængelse af QTc-intervallet. Et andet forsøg med henholdsvis 400 mg og 800 mg fluconazol én gang dagligt viste, at fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt øger plasmakoncentrationen af terfenadin signifikant. Samtidig behandling med fluconazol i doser på 400 mg eller mere dagligt og terfenadin er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig behandling med fluconazol i doser under 400 mg dagligt og terfenadin bør patienten følges nøje.

Astemizol: Samtidig behandling med fluconazol og astemizol kan nedsætte astemizols clearance, resulterende i en stigning i astemizols plasmakoncentration, som kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og astemizol er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig behandling med fluconazol og pimozid resultere i hæmning af pimozids metabolisme. Stigning i pimozid-plasmakonzentration kan føre til QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og pimozid er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Quinidin: Selv om det ikke er undersøgt *in vitro* og *in vivo*, kan samtidig administration af fluconazol og quinidin medføre hæmning af quinidins metabolisme. Behandling med quinidin er blevet associeret med QT-forlængelse og i sjældne tilfælde *torsades de pointes*. Samtidig behandling med fluconazol og quinidin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Erythromycin: Ved samtidig anvendelse af fluconazol og erythromycin er der øget risiko for kardiotoxicitet (forlænget QT-interval, *torsades de pointes*) og som følge deraf pludselig hjertedød. Samtidig behandling med fluconazol og erythromycin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler kan ikke anbefales:

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

Samtidig anvendelse af følgende lægemidler medfører forsigtighedsregler og dosisjustering:

Andre lægemidlers virkning på fluconazol

Rifampicin: Samtidig behandling med fluconazol og rifampicin resulterer i et 25% fald i AUC og en 20% kortere halveringstid for fluconazol. Dosisøgning af fluconazol bør overvejes til patienter, der behandles samtidig med fluconazol og rifampicin.

Interaktionsforsøg har vist, at der ikke sker klinisk signifikant ændring i absorptionen af oralt administreret fluconazol ved anvendelse sammen med føde, cimetidin, antacida eller efter helkropsstrålebehandling i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Fluconazols virkning på andre lægemidler

Fluconazol er en potent hæmmer af CYP-isoenzym 2C9 og en moderat hæmmer af CYP3A4. Fluconazol er også en hæmmer af isoenzymet CYP2C19. Ud over de observerede/dokumenterede interaktioner anført nedenfor er der en risiko for øget plasmakonzentration af andre stoffer metaboliseret af CYP2C9 og CYP3A4 ved administration sammen med fluconazol. Der skal derfor udvises forsigtighed ved brug af disse kombinationer, og patienterne bør følges nøje. Den enzymhæmmende effekt af fluconazol fortsætter i 4-5 dage efter ophør med fluconazolbehandling pga. fluconazols lange halveringstid (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos raske forsøgspersoner steg AUC₁₀ for alfentanil til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af CYP3A4. Dosisjustering af alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol øger effekten af amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan evt. måles ved start af kombinationsbehandling og efter en uge. Dosis af amitriptylin/nortriptylin bør justeres, hvis nødvendigt.

Amphotericin B: Samtidig administration af fluconazol og amphotericin B hos inficerede normale og immunsupprimerede mus viste følgende resultater: en lille additiv antimykotisk effekt ved systemisk infektion med *C. albicans*, ingen interaktion ved intrakraniell infektion med *Cryptococcus neoformans*,

og antagonisme mellem de to lægemidler ved systemisk infektion med *A. fumigatus*. Det vides ikke, om resultaterne fra disse studier er klinisk signifikante.

Antikoagulantia: Som for andre antimykotiske azoler har erfaringer efter markedsføring vist blødningstilfælde (blå mærker, epistaxis, gastrointestinal blødning, hæmaturi og melæna) i forbindelse med forlænget protrombintid hos patienter, der får fluconazol samtidig med warfarin. Ved samtidig behandling med fluconazol og warfarin var protrombintiden forlænget til op til det dobbelte, sandsynligvis på grund af hæmning af warfarin-metabolismen via CYP2C9. Protrombintiden skal monitoreres nøje hos patienter, der får antikoagulantia af coumarin-typen samtidig med fluconazol. Dosisjustering af warfarin kan blive nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), f.eks. midazolam, triazolam: Efter oral administration af midazolam medførte fluconazol en væsentlig stigning i midazolams koncentration og en væsentligt øget psykomotorisk påvirkning. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og midazolam 7,5 mg øgede midazolams AUC og halveringstid henholdsvis 3,7 og 2,2 gange. Samtidig oral administration af fluconazol 200 mg og triazolam 0,25 mg øgede triazolams AUC og halveringstid henholdsvis 4,4 og 2,3 gange. Potenseret og forlænget virkning af triazolam er set ved samtidig behandling med fluconazol. Hvis samtidig behandling med benzodiazepin er nødvendig hos patienter i behandling med fluconazol, bør det overvejes at give en mindre benzodiazepindosis, og patienterne bør monitoreres i passende grad.

Carbamazepin: Fluconazol hæmmer metaboliseringen af carbamazepin, og der er set stigning i serum-carbamazepin på ca. 30%. Der er risiko for udvikling af carbamazepin-toksicitet. Dosisjustering af carbamazepin kan blive nødvendig afhængigt af koncentrationsmålinger/effekt.

Calciumantagonister: Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Fluconazol kan muligvis øge den systemiske eksponering af calciumantagonister. Hyppig monitorering for bivirkninger anbefales.

Celecoxib: Under samtidig behandling med fluconazol (200 mg dagligt) og celecoxib (200 mg) steg C_{max} og AUC for celecoxib med henholdsvis 68% og 134%. Det kan være nødvendigt at halvere celecoxibdosis ved samtidig behandling med fluconazol.

Cyclophosphamid: Kombinationsbehandling med cyclophosphamid og fluconazol fører til stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på risikoen for stigning i serum-bilirubin og serum-kreatinin.

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

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

Immunsuppressiva (f.eks. ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazol øger koncentrationen og AUC af ciclosporin signifikant. Ved samtidig behandling med fluconazol 200 mg dagligt og ciclosporin (2,7 mg/kg dagligt) blev AUC for

ciclosporin øget 1,8 gange. Kombinationen kan anvendes med dosisnedsættelse af ciclosporin afhængigt af ciclosporin-koncentrationen.

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

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

Tacrolimus: Fluconazol kan øge serumkoncentrationen af oralt administreret tacrolimus op til 5 gange pga. hæmning af metabolismen af tacrolimus via CYP3A4 i tarmen. Der ses ingen signifikante farmakokinetiske ændringer, hvis tacrolimus gives intravenøst. Forhøjet tacrolimus-koncentration er forbundet med nefrotoksicitet. Dosis af oral tacrolimus bør nedsættes afhængigt af tacrolimus-koncentrationen.

Losartan: Fluconazol hæmmer losartans metabolisme til dets aktive metabolit (E-31 74), som er ansvarlig for størstedelen af angiotensin-II-receptor-antagonismen under losartanbehandling. Patienter bør løbende få kontrolleret deres blodtryk.

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

Non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler: $C_{\max}$ og AUC for flurbiprofen blev øget med henholdsvis 23% og 81% ved kombinationsbehandling med fluconazol sammenlignet med administration af flurbiprofen alene. Tilsvarende blev $C_{\max}$ og AUC for den farmakologisk aktive isomer [S-(+)-ibuprofen] øget med henholdsvis 15% og 82%, når fluconazol blev administreret samtidig med racemisk ibuprofen (400 mg) sammenlignet med administration af racemisk ibuprofen alene.

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

Phenytoin: Fluconazol hæmmer den hepatiske metabolisme af phenytoin. Samtidig gentagen administration af 200 mg fluconazol og 250 mg phenytoin intravenøst forårsagede en stigning i phenytoins AUC_{24} med 75% og $C_{\min}$ med 128%. Ved kombinationsbehandling anbefales monitorering af serum-phenytoin for at undgå phenytointoksicitet.

Prednison: Der har været en caserapport, hvor en levertransplanteret patient i behandling med prednison udviklede akut binyrebarkinsufficiens, da en tre måneders behandling med fluconazol blev seponeret. Seponeringen af fluconazol forårsagede formentlig en øget CYP3A4-aktivitet, som førte til øget metabolisme af prednison. Patienter i langtidsbehandling med fluconazol og prednison bør overvåges nøje for binyrebarkinsufficiens, når fluconazol seponeres.

Rifabutin: Fluconazol øger serumkoncentrationen af rifabutin, hvilket fører til en stigning i AUC for rifabutin med op til 80%. Der har været rapporter om uveitis hos patienter, som blev behandlet med fluconazol og rifabutin samtidig. Ved kombinationsbehandling anbefales øget opmærksomhed på rifabutintoksicitet.

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

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

Theophyllin: I et placebokontrolleret interaktionsforsøg resulterede administration af fluconazol 200 mg i 14 dage i et 18% fald i gennemsnitlig plasmaclearance af theophyllin. Patienter i behandling med høje doser theophyllin, eller som af andre årsager har en øget risiko for theophyllintoksicitet, bør observeres for tegn på theophyllintoksicitet ved samtidig behandling med fluconazol. Behandlingen bør justeres, hvis der udvikles tegn på toksicitet.

Vinkaalkaloider: Skønt det ikke er undersøgt, kan fluconazol muligvis øge plasmakoncentrationen af vinkaalkaloider (f.eks. vincristin og vinblastin) og medføre neurotoksicitet, som er mulig pga. en hæmmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: Baseret på en caserapport på en patient, der fik kombinationsbehandling med all-trans-retinoidsyre (en syreform af vitamin A) og fluconazol, blev der set udvikling af CNS-bivirkninger i form af pseudotumor cerebri, som forsvandt efter seponering af fluconazol. Kombinationen kan anvendes med øget opmærksomhed på forekomsten af CNS-bivirkninger.

Voriconazol (CYP2C9- og CYP3A4-hæmmer): Samtidig administration af oral voriconazol (400 mg/12 timer i 1 dag, derefter 200 mg/12 timer i 2,5 dage) og oral fluconazol (400 mg på dag 1, derefter 200 mg/24 timer i 4 dage) hos 8 raske mandlige forsøgspersoner resulterede i en stigning i C_{max} og AUC_{τ} for voriconazol med gennemsnitligt 57% (90% CI: 20%, 107%) henholdsvis 79% (90% CI: 40%, 128%). Hvilken dosisreduktion og/eller ændring i doseringsfrekvens af voriconazol og fluconazol, der vil eliminere denne virkning, er ikke fastlagt. Monitorering for voriconazol-relaterede bivirkninger anbefales, hvis voriconazol anvendes sekventielt efter fluconazol.

Zidovudin: Fluconazol øger C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 85% og 75% pga. fald i zidovudins orale clearance med ca. 45%. Zidovudins halveringstid blev ligeledes forlænget med ca. 128% ved kombinationsbehandling med fluconazol. Patienter, der bliver behandlet med denne kombination, bør monitoreres for udvikling af zidovudinrelaterede bivirkninger. Dosisreduktion af zidovudin kan være nødvendig.

Azithromycin: I et åbent, randomiseret, trevejs-crossover forsøg med 18 raske forsøgspersoner blev det vurderet, om en enkelt oral dosis på 1.200 mg azithromycin havde effekt på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 800 mg fluconazol såvel som fluconazols effekt på azithromycins farmakokinetik. Der var ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellem fluconazol og azithromycin.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra adskillige hundrede gravide kvinder i behandling med fluconazol-standarddosering (<200 mg/dag), administreret som enkelt eller gentagen dosis i det første trimester, viste ingen uønskede virkninger på fostret.

Der er indberettet multiple, kongenitale anormaliteter (inklusive brakycefali, øredysplasi, stor forreste fontanelle, femoral bøjning og radial-humeral synostose) hos spædbørn, hvis mødre var blevet

behandlet i mindst tre eller flere måneder med høje doser fluconazol (400-800 mg dagligt) for *kokcidioidomykose*. Det er ikke afklaret, om der er en sammenhæng mellem fluconazol og disse hændelser.

Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Fluconazol bør ikke anvendes i standarddoseringer og kortvarig behandling til gravide, medmindre det er absolut nødvendigt.

Fluconazol bør kun anvendes i høje doser og/eller i længerevarende behandling til gravide med potentielt livstruende infektioner.

Amning

Fluconazol går over i modermælk og opnår en koncentration, der er lavere end i plasma. Amning kan fortsættes efter en enkelt standarddosis på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning anbefales ikke efter gentagne doser eller efter høje fluconazoldoser.

Fertilitet

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

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger ($>1/10$) er hovedpine, mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning, alanintransferase forhøjet, aspartataminotransferase forhøjet, forhøjet alkalisk fosfatase og udslæt

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

Systemorganklasser	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Ikke almindelig	Anæmi
	Sjælden	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Immunsystemet	Sjælden	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
	Sjælden	Hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi, hypokaliæmi
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Søvnighed, insomni
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Kramper, paræstesier, svimmelhed, smagsforstyrrelse
	Sjælden	Tremor
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	Sjælden	Torsades de pointes (se pkt 4.4), QT-forlængelse (se pkt.4.4)
Mave-tarmkanalen	Almindelig	Abdominale smerter, opkastning, diarré, kvalme

	Ikke almindelig	Obstipation, dyspepsi, flatulens, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Forhøjet alanin aminotransferase (ALAT) (se pkt. 4.4), forhøjet aspartat aminotransferase (ASAT) (se pkt. 4.4), forhøjet alkalisk fosfatase (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Cholestase (se pkt. 4.4), gulsot (se pkt. 4.4), forhøjet bilirubin (se pkt. 4.4)
	Sjælden	Leversvigt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitis (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Lægemiddeludslæt (se pkt. 4.4), urticaria (se pkt. 4.4), pruritus, øget svedtendens
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnsons syndrom (se pkt. 4.4), akut generaliseret eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliative kutanreaktioner, angioødem, ansigtsødem, alopeci
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed, utilpashed, asteni, feber

Pædiatrisk population

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

4.9 Overdosering

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Det er vist, at fluconazol 50 mg dagligt i op til 28 dage hverken påvirker plasma-testosteron hos mænd eller steroidkoncentrationen hos kvinder i den fertile alder. Fluconazol 200-400 mg dagligt har ingen

klinisk signifikant effekt på endogene steroidniveauer eller på ACTH-stimuleret respons hos raske, mandlige, frivillige forsøgspersoner. Interaktionsforsøg med phenazon tyder på, at enkeltdosis eller gentagne doser af fluconazol 50 mg ikke påvirker dets metabolisering.

Følsomhed *in vitro*

Fluconazol viser *in vitro* en antimykotisk aktivitet mod de fleste klinisk almindelige *Candida*-arter (herunder *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* viser et bred følsomhedsspektrum, hvorimod *C. krusei* er resistent over for fluconazol.

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

Farmakokinetiske/farmakodynamisk forhold

Der er i dyreforsøg set korrelation mellem mindste hæmmende koncentrationer (MIC)-værdier og effekt over for eksperimentelle mykoser pga. *Candida* spp. I kliniske forsøg er der en næsten 1:1 lineær sammenhæng mellem AUC og fluconazol-dosis. Der er også en direkte, men ufuldkommen sammenhæng mellem AUC eller dosis og en positiv klinisk respons for behandling af oral candidiasis og i mindre grad candidæmi. Ligeledes kureres i mindre grad infektioner forårsaget af stammer med en højere fluconazol-MIC.

Resistensmekanisme(r)

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

Der har været rapporter om tilfælde af superinfektion med andre *Candida*-arter end *C. albicans*, som ofte ifølge deres natur ikke er følsomme for fluconazol (f.eks. *Candida krusei*). Sådanne tilfælde kan kræve behandling med et andet svampemiddel.

Grænseværdier (i henhold til EUCAST)

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

Antimykotikum	Species-relaterede breakpoints (S≤/R>)					Non-species-relaterede breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom, R = Resistent

A = Non-species-relaterede breakpoints er blevet fastlagt primært på baggrund af PK/PD-data og er uafhængige af MIC-fordelingen hos specifikke arter. De er kun til brug ved organismer, som ikke har specifikke breakpoints.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fluconazols farmakokinetiske egenskaber er ens efter intravenøs og oral indgift.

Absorption

Absorberes godt efter oral indgift. Plasmakoncentrationen (og den systemiske biotilgængelighed) er over 90% af de niveauer, som nås efter intravenøs indgift. Den orale absorption påvirkes ikke af samtidig fødeindtagelse. Den maksimale plasmakoncentration i fastende tilstand nås 0,5-1,5 time efter dosisindtagelse. Plasmakoncentrationen er proportional med dosis. 90% af *steady state*-niveauet er nået 4-5 dage efter gentagen daglig éngangsdosering. Indgift af støddosis (på dag 1) af dobbelt normal daglig dosis giver plasmakoncentrationer på ca. 90% af *steady state* på dag 2.

Distribution

Det tilsyneladende fordelingsvolumen svarer til legemets totale vandfase. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12%).

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

I stratum corneum, epidermis-dermis og i ekkrin sved opnås højere koncentrationer af fluconazol end i serum. Fluconazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dosis på 50 mg 1 gang dagligt var koncentrationen af fluconazol efter 12 dage 73 µg/g, og 7 dage efter behandlingsophør var den stadig 5,8 µg/g. Efter 150 mg 1 gang ugentligt var koncentrationen af fluconazol i stratum corneum 23,4 µg/g på 7. dagen og 7 dage efter anden dosis stadig 7,1 µg/g.

Koncentrationen af fluconazol var 4,05 µg/g i raske negle og 1,8 µg/g i syge negle efter 150 mg 1 gang ugentligt i 4 måneder. Fluconazol kunne stadig måles i negleprøver 6 måneder efter behandlingsophør.

Biotransformation

Fluconazol metaboliseres kun i lille omfang. Kun 11% af en radioaktiv dosis udskilles i urinen som metabolitter. Fluconazol er en selektiv hæmmer af isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Fluconazol hæmmer også isozym CYP2C19.

Elimination

Plasmahalveringstiden for fluconazol er ca. 30 timer. Fluconazol udskilles overvejende renalt, og ca. 80% af den indtagne dosis udskilles i urinen som uomdannet lægemiddel. Fluconazolclearance er proportional med kreatinin-clearance. Der er ikke påvist cirkulerende metabolitter.

Den lange plasmahalveringstid har skabt basis for enkeltdosisbehandling ved vaginal candidiasis og dosering 1 gang dagligt og 1 gang ugentligt ved andre indikationer.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion, (GFR < 20 ml/min) stiger halveringstiden fra 30 til 98 timer. Som konsekvens heraf er dosisreduktion nødvendig. Fluconazol fjernes ved hæmodialyse og i mindre grad ved peritonealdialyse. Efter 3 timers hæmodialysebehandling er ca. 50% af fluconazol elimineret fra blodet.

Farmakokinetik hos børn

Farmakokinetiske data blev vurderet hos 113 pædiatriske patienter i 5 forsøg; 2 enkeltdosisforsøg, 2 flerdosisforsøg samt 1 forsøg med præmature nyfødte. Data fra et forsøg kunne ikke tolkes pga. ændringer i formuleringen i løbet af forsøget. Yderligere data var tilgængelige fra et specielt klinisk program ("compassionate use").

Efter administration af 2-8 mg/kg fluconazol til børn i alderen 9 måneder til 15 år fandtes en AUC på 38 µg·t/ml pr. 1 mg/kg dosisenhed. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid for fluconazol var 15-18 timer, og distributionsvolumen var ca. 880 ml/kg efter gentagne doser. Efter indgift af en enkelt dosis fandtes en højere plasma-halveringstid på ca. 24 timer. Denne er sammenlignelig med plasma-halveringstiden for fluconazol efter en enkelt indgift af 3 mg/kg i.v. til børn i alderen 11 dage til 11 måneder. Distributionsvolumen i denne aldersgruppe var ca. 950 ml/kg.

Erfaringerne med fluconazol hos nyfødte er begrænset til farmakokinetiske forsøg med præmature nyfødte. Den gennemsnitlige alder ved den første dosis var 24 timer (9-36 timer), og den gennemsnitlige fødselsvægt var 0,9 kg (0,75-1,1 kg) for 12 for tidligt fødte med en gennemsnitlig gestationsalder på ca. 28 uger. 7 patienter gennemførte undersøgelsen. Der blev maksimalt givet 5 intravenøse infusioner à 6 mg fluconazol/kg hver 72. time. Den gennemsnitlige halveringstid var 74 timer (44-185 timer) på dag 1 og faldt over tid til gennemsnitligt 53 timer (30-131 timer) på dag 7, og 47 timer (27-68 timer) på dag 13. AUC var 271 µg·t/ml (173-385 µg t/ml) på dag 1 og steg til gennemsnitligt 490 µg·t/ml (292-734 µg t/ml) på dag 7, og faldt til gennemsnitligt 360 µg·t/ml (167-566 µg t/ml) på dag 13. Distributionsvolumen var 1.183 ml/kg (1.070-1.470 ml/kg) på dag 1 og steg over tid til gennemsnitligt 1.184 ml/kg (510-2.130 ml/kg) på dag 7 og 1.328 ml/kg (1.040-1.680 ml/kg) på dag 13.

Farmakokinetik hos ældre

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I de prækliniske forsøg blev der kun set virkninger efter doser, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Karcinogenicitet

Fluconazol viste ikke tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet i 24 måneder med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag oralt (ca. 27 gange den anbefalede humane dosis). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag havde en øget hyppighed af hepatocellulære adenomer.

Reproduktionstoksicitet

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

Der var ingen føtale virkninger ved 5 eller 10 mg/kg; stigning i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, dilatation af pelvis renalis) og forsinket ossifikation er set ved 25 og 50 mg/kg og højere doser. Ved doser mellem 80 og 320 mg/kg steg embryoletaliteten hos rotter; de føtale misdannelser inkluderede bølgeformede ribben, ganespalte og abnorm kranio-facial ossifikation.

Fødselens indtræden var let forsinket efter 20 mg/kg oralt, og dystoci og forlænget fødsel blev set hos nogle få moderdyr efter 20 og 40 mg/kg intravenøst. Fødselsforstyrrelserne reflekteredes i en let stigning i antallet af dødfødte unger og nedsat neonatal overlevelse ved disse dosisniveauer. Disse virkninger på fødslen hos rotter er i overensstemmelse med den artsspecifikke østrogensænkende egenskab, som opstår efter høje doser fluconazol. Tilsvarende hormonforandringer er ikke set hos kvinder behandlet med fluconazol (se pkt. 5.1).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til pH-justering).

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

Hætteglas: 5 år.

Plastificerede PVC poser: 18 måneder.

Dette lægemiddel er til engangsbrug. Efter åbning skal ikke anvendt infusionsvæske kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hætteglas: Må ikke nedfryses.

Plastificeret PVC pose: Skal opbevares ved temperaturer under 30°C. Må ikke nedfryses.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er ansvaret for i-brug-opbevaringstid og opbevaringsbetingelser forud for anvendelse brugerens og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klar type I-infusionshætteglas forseglet med gummiprop og aluminiumshætte.

Plastificeret PVC pose

Pakningsstørrelse: 30, 50, 100 eller 250 ml hætteglas

1, 5, 10 eller 20 plastificerede PVC poser (100 eller 200 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Fluconazol infusionsvæske er blandbart med følgende infusionsvæsker:

- a) Glucose 5% og 20%
- b) Ringeropløsning
- c) Ringer-lactatopløsning
- d) Kaliumchlorid i dextrose
- e) Natriumhydrogencarbonat 4,2% og 5%
- f) Aminosyrer 3,5%
- g) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (peritonealdialysevæske 6,36%)

Fluconazol kan indgives via et eksisterende drop med en af ovennævnte væsker. Selvom der ikke er set specifikke uforlideligheder, anbefales det ikke blande det med andre lægemidler inden brug.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Rekonstitution/fortynding skal laves under aseptiske forhold. Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og uden partikler.

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

7. INDEHAVER Af MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:
www.laegemiddelstyrelsen.dk.

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (kapsler)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg hårde kapsler
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 150 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. senest

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER (kapsler)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg hårde kapsler
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

Exp

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON (kapsler)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg hårde kapsler
Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg hårde kapsler
Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg hårde kapsler
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver kapsel indeholder 50 mg fluconazol
Hver kapsel indeholder 100 mg fluconazol
Hver kapsel indeholder 150 mg fluconazol
Hver kapsel indeholder 200 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. senest

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**BLISTER (kapsler)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 50 mg hårde kapsler

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 100 mg hårde kapsler

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 150 mg hårde kapsler

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 200 mg hårde kapsler

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

Exp

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON (5 mg/ml oral opløsning)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 5 mg/ml oral opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml oral opløsning indeholder 5 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også saccharose og glycerol.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning
1 flaske – 150 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. senest
Efter åbning kan Diflucan kun anvendes i højst 30 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 5 mg/ml
[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET (5 mg/ml oral opløsning)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 5 mg/ml oral opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml oral opløsning indeholder 5 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose og glycerol.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning
1 flaske – 150 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Anv. senest
Efter åbning kan Diflucan kun anvendes i højst 30 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON (10 mg/ml pulver til oral suspension – 60 ml og 175 ml flasker)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 10 mg/ml pulver til oral suspension
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 10 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension

1 flaske - 35 ml suspension efter rekonstitution

1 flaske – 100 ml suspension efter rekonstitution

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse efter rekonstitution.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. senest
Færdigblandet suspension må højst opbevares i 28 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver til oral suspension (60 ml flaske): Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Pulver til oral suspension (175 ml flaske): Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Hold flasken tæt tillukket.

Rekonstitueret suspension: Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 10 mg/ml

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET (10 mg/ml pulver til oral suspension – 60 ml og 175 ml flasker)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 10 mg/ml pulver til oral suspension
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 10 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension

1 flaske - 35 ml suspension efter rekonstitution

1 flaske – 100 ml suspension efter rekonstitution

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse efter rekonstitution.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. senest
Færdigblandet suspension må højst opbevares i 28 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver til oral suspension (60 ml flaske): Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Pulver til oral suspension (175 ml flaske): Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Hold flasken tæt tillukket.

Rekonstituerede suspension: Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON (40 mg/ml pulver til oral suspension – 60 ml flaske)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg/ml pulver til oral suspension
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 40 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension
1 flaske - 35 ml suspension efter rekonstitution

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse efter rekonstitution.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. senest
Færdigblandet suspension må højst opbevares i 28 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Pulver til oral suspension: Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Hold flasken tæt tillukket.

Rekonstitueret suspension: Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg/ml
[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

FLASKEETIKET (40 mg/ml pulver til oral suspension – 60 ml flaske)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 40 mg/ml pulver til oral suspension
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml rekonstitueret suspension indeholder 40 mg fluconazol

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også saccharose.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension
1 flaske - 35 ml suspension efter rekonstitution

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse efter rekonstitution.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. senest
Færdigblandet suspension må højst opbevares i 28 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Pulver til oral suspension: Opbevares ved temperaturer under 25 °C.
Hold flasken tæt tillukket.

Rekonstitueret suspension: Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON (IV 30, 50, 100 eller 250 ml hætteglas, 100 og 200 ml PVC poser)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 2 mg fluconazol.

Hver 25 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 50 mg fluconazol.
Hver 50 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg fluconazol.
Hver 100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 200 mg fluconazol.
Hver 200 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 400 mg fluconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas – 25 ml opløsning
1 hætteglas – 50 ml opløsning
1 hætteglas – 100 ml opløsning
1 hætteglas – 200 ml opløsning
5, 10, 20 PVC poser – 100 ml opløsning
5, 10, 20 PVC poser – 200 ml opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

Anv. senest

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Hætteglas: Må ikke nedfryses.

PVC poser: Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET (IV 50, 100 eller 250 ml hætteglas, 100 og 200 ml PVC poser)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 2 mg fluconazol.

Hver 50 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg fluconazol.

Hver 100 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 200 mg fluconazol.

Hver 200 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 400 mg fluconazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hætteglas – 50 ml opløsning

1 hætteglas – 100 ml opløsning

1 hætteglas – 200 ml opløsning

1 PVC pose – 100 ml opløsning

1 PVC pose – 200 ml opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. senest

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Hætteglas: Må ikke nedfryses.

PVC poser: Opbevares ved temperaturer under 30 °C. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET (IV 30 ml hætteglas)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Diflucan og tilhørende navne (se bilag I) 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Fluconazol

Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMADE

3. UDLØBSDATO

Exp

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

25 ml opløsning

6. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 150 mg hårde kapsler

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Fluconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Diflucan til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Diflucan
3. Sådan skal De tage Diflucan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Diflucan tilhører en gruppe lægemidler, der hedder antimykotika, og som bruges mod svampeinfektioner. Det aktive stof er fluconazol.

Diflucan bruges til voksne til behandling af svampeinfektioner. Den almindeligste svampeinfektion skyldes en gærsvamp, der hedder *Candida*.

De kan have fået denne medicin af lægen til at behandle svampeinfektioner i skeden eller penis.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE DIFLUCAN

Tag ikke Diflucan, hvis De

- er overfølsom (allergisk) over for fluconazol, andre svampemidler, eller et eller flere af hjælpestofferne i Diflucan. Symptomerne kan omfatte kløe, rødmen af huden eller vejrtrækningsbesvær.
- tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer mod allergi)
- tager cisaprid (mod maveproblemer)
- tager pimoqid (mod psykotiske lidelser)
- tager quinidin (mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- tager erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner)

Vær ekstra forsigtig med at tage Diflucan

Fortæl det til lægen, hvis De

- har lever- eller nyreproblemer
- har hjerteproblemer, som uregelmæssig hjerterytme
- har unormale mængder af kalium, calcium eller magnesium i blodet
- får alvorlige hudlidelser (kløe, rødme af huden eller vejrtrækningsproblemer)

Børn

Selvom Diflucan er beregnet til voksne, kan det også anvendes til unge (fra 12-17 år), hvis behandling er strengt nødvendigt, og der ikke findes andre mulige behandlinger. Medicinen skal tages på samme måde som hos voksne.

Brug af anden medicin

Fortæl det **straks** til lægen, hvis De tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer til behandling af allergi), cisaprid (anvendes til maveproblemer), pimozid (mod psykiske sygdomme), quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme) eller erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner), da De ikke må tage disse lægemidler sammen med Diflucan (se afsnittet: ”Tag ikke Diflucan hvis De”).

Anden medicin kan påvirke virkningen af Diflucan. Tal med lægen, før De tager Diflucan, hvis De tager noget af følgende medicin:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika til behandling af infektioner).
- alfentanil eller fentanyl (bruges mod smerter)
- amitriptylin eller nortriptylin (mod depression)
- amphotericin B eller voriconazol (mod svampeinfektioner)
- blodfortyndende medicin for at forhindre blodpropper (warfarin eller lignende medicin)
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende medicin), som er sovemedicin og beroligende medicin
- carbamazepin eller phenytoin (mod epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mod forhøjet blodtryk)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus eller tacrolimus (for at forhindre afstødning efter transplantation)
- cyclophosphamid eller vincaalkaloider (vincristin, vinblastin eller lignende medicin), der bruges til behandling af kræft
- halofantrin (mod malaria)
- statiner (atorvastatin, simvastatin og fluvastatin eller lignende medicin), der bruges mod forhøjet kolesterol
- methadon (mod smerter)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam eller diclofenac (non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) mod smerter eller gigt)
- orale svangerskabsforebyggende lægemidler (f.eks p-piller)
- prednison (steroid)
- zidovudin (også kendt som AZT) eller saquinavir (bruges til hiv-patienter)
- medicin mod diabetes (sukkersyge) som chlorpropamid, glibenclamid, glipizid eller tolbutamid
- theophyllin (mod astma)
- A-vitamin (kosttilskud)

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Diflucan sammen med mad og drikke

De kan tage Diflucan med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl lægen, hvis De er gravid, prøver at blive gravid eller ammer. Hvis De er gravid eller ammer, må De ikke tage Diflucan, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De kører bil eller arbejder med maskiner, skal De være opmærksom på, at svimmelhed og krampeanfald kan forekomme i nogle tilfælde.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Diflucan

Denne medicin indeholder en lille mængde lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE DIFLUCAN

Tag altid Diflucan nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

De skal synke kapslerne hele sammen med et glas vand.

Voksne

150 mg som 1 enkeltdosis.

Lægen kan have ordineret en anden dosis. Følg altid lægens anvisning. Spørg lægen eller på apoteket, hvis De føler Dem usikker.

Ældre

De skal have den sædvanlige voksendosis.

Nedsat nyrefunktion:

De skal have den sædvanlige voksendosis.

Hvor hurtigt virker behandlingen?

Svampeinfektion i skeden

Deres svampeinfektion bør aftage i løbet af et par dage – nogle kvinder oplever en forbedring efter én dag. Hvis Deres svampeinfektion ikke aftager i løbet af et par dage, skal De kontakte lægen igen.

Svampeinfektion i penis

Deres svampeinfektion bør aftage i løbet af et par dage, men det kan tage op til én uge. Hvis Deres svampeinfektion ikke aftager i løbet af én uge, skal De kontakte lægen igen.

Hvis De har taget for mange Diflucan kapsler

Hvis De tager for mange kapsler på en gang, kan De blive utilpas. Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue. Symptomer på overdosering kan omfatte at høre, se og føle ting, der ikke er der, og

tænke unormal tanker (hallucinationer og paranoid opførsel). Behandling af symptomerne (med generelle støtteforanstaltninger og om nødvendigt maveskylning) kan være tilstrækkeligt.

Hvis De har glemt at tage Diflucan

Tag aldrig dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis De har glemt en dosis, så tag den så snart De kommer i tanke om det. Hvis De snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Diflucan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få personer udvikler **allergiske reaktioner**, men alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. **Kontakt straks lægen**, hvis De oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- pludselig hiven efter vejret, vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet
- hævede øjenlåg, ansigt eller læber
- kløe og rødme på hele kroppen eller røde, kløende områder på huden
- hududslæt
- alvorlige hudreaktioner som udslæt med blærer (eventuelt også i munden og på tungen).

Diflucan kan påvirke Deres lever. Tegn på leverproblemer er:

- træthed
- appetitløshed
- opkastning
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)

Hvis De får nogle af disse bivirkninger, skal De stoppe med at tage Diflucan og **straks kontakte en læge**.

Andre bivirkninger:

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine
- mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- ændring i laboratorieprøver for leverfunktion
- udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan få huden til at se bleg ud og give følelsen af svaghed eller åndenød
- nedsat appetit
- søvnløshed, søvnighed
- kramper, svimmelhed, prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden
- smagsforstyrrelser
- forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft i maven, mundtørhed
- muskelsmerter
- skadelig påvirkning af leveren og gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- hævelse, nældefeber, kløe, øget svedtendens
- træthed, general utilpashed, feber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (forsvarer kroppen mod infektioner) og blodplader (er med til at stoppe blødning)
- rød eller lilla misfarvning af huden, hvilket skyldes for få blodplader (andre forandringer i blodet)
- ændringer i visse laboratorieprøver (øget indhold af kolesterol og triglycerider i blodet)
- for lavt kaliumindhold i blodet
- rysten
- unormalt elektrokardiogram (ekg) på grund af ændringer i hjertefrekvens eller hjerterytme
- leversvigt
- allergiske reaktioner (kan være alvorlige) med udbredt blæredannelse og hudafskalning, alvorlig hudreaktion, hævede læber og ansigt
- hårtab

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted: www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Diflucan efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Aflever altid medicinrester på apoteket. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Diflucan indeholder:

- Aktivt stof: fluconazol.
- Hver hård kapsel indeholder 150 mg fluconazol.
- Øvrige indholdsstoffer:

Kapsel indhold: lactosemonohydrat; majsstivelse; silica, kolloid vandfri; magnesiumstearat; natriumlaurylsulfat.

Kapselskal: gelatine, titandioxid (E171), og patent blue V (E131).

Sort printblæk: shellac; sort jernoxid (E172); n-butylalkohol; vandfri ethanol; rensed vand; propylenglycol; industriel denatureret alkohol; isopropylalkohol; stærk amoniakopløsning, kaliumhydroxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Diflucan 150 mg hårde kapsler har en turkis bund og turkis top. De er mærket med koden "FLU-150" og "Pfizer" med sort blæk.

Diflucan findes i blisterpakninger med 1 kapsel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup.

Fremstiller

Pfizer PGM, Zone Industrielle 29, Route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 50 mg hårde kapsler
Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 100 mg hårde kapsler
Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 150 mg hårde kapsler
Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 200 mg hårde kapsler

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Fluconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Diflucan til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Diflucan
3. Sådan skal De tage Diflucan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Diflucan tilhører en gruppe lægemidler, der hedder antimykotika, og som bruges mod svampeinfektioner. Det aktive stof er fluconazol.

Diflucan bruges til behandling af svampeinfektioner og kan også bruges som forebyggende behandling mod *Candida*-infektion. Den almindeligste svampeinfektion skyldes en gærsvamp, der hedder *Candida*.

Voksne

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen
- Kokcidioidomykose – en sygdom i lungerne
- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden, halsen og mundbetændelse på grund af tandprotese
- Svampeinfektioner i skeden eller penis
- Svampeinfektioner i huden, f.eks. fodsvamp, ringorm, kløe i skridtet, neglesvamp

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis
- forebygge tilbagevendende svampeinfektioner i slimhinderne
- nedsætte hyppigheden af svampeinfektioner i skeden
- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)

Børn og unge (fra 0-17 år)

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden og halsen
- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)
- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis

Lægen kan have givet Dem Diflucan for noget andet. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE DIFLUCAN

Tag ikke Diflucan, hvis De

- er overfølsom (allergisk) over for fluconazol, andre svampemidler eller et eller flere af hjælpestofferne i Diflucan. Symptomerne kan omfatte kløe, rødme af huden eller vejrtrækningsbesvær.
- tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer mod allergi)
- tager cisaprid (mod maveproblemer)
- tager pimozid (mod psykotiske lidelser)
- tager quinidin (mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- tager erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner)

Vær ekstra forsigtig med at tage Diflucan

Fortæl det til lægen, hvis De

- har lever- eller nyreproblemer
- har hjerteproblemer, som uregelmæssig hjerterytme
- har unormale mængder af kalium, calcium eller magnesium i blodet
- får alvorlige hudlidelser (kløe, rødme af huden eller vejrtrækningsproblemer)

Brug af anden medicin

Fortæl det **straks** til lægen, hvis De tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer til behandling af allergi), cisaprid (anvendes til maveproblemer), pimozid (mod psykiske sygdomme), quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme) eller erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner), da De ikke må tage disse lægemidler sammen med Diflucan (se afsnittet: ”Tag ikke Diflucan hvis De”).

Anden medicin kan påvirke virkningen af Diflucan. Tal med lægen, før De tager Diflucan, hvis De tager noget af følgende medicin:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika til behandling af infektioner).
- alfentanil eller fentanyl (bruges mod smerter)
- amitriptylin eller nortriptylin (mod depression)
- amphotericin B eller voriconazol (mod svampeinfektioner)
- blodfortyndende medicin for at forhindre blodpropper (warfarin eller lignende medicin)
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende medicin), som er sovemedicin og beroligende medicin
- carbamazepin eller phenytoin (mod epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mod forhøjet blodtryk)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus eller tacrolimus (for at forhindre afstødning efter transplantation)

- cyclophosphamid eller vincaalkaloider (vincristin, vinblastin eller lignende medicin), der bruges til behandling af kræft
- halofantrin (mod malaria)
- statiner (atorvastatin, simvastatin og fluvastatin eller lignende medicin), der bruges mod forhøjet kolesterol
- methadon (mod smerter)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam eller diclofenac (non-sterioide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) mod smerter eller gigt)
- orale svangerskabsforebyggende lægemidler (f.eks p-piller)
- prednison (steroid)
- zidovudin (også kendt som AZT) eller saquinavir (bruges til hiv-patienter)
- medicin mod diabetes (sukkersyge) som chlorpropamid, glibenclamid, glipizid eller tolbutamid
- theophyllin (mod astma)
- A-vitamin (kosttilskud)

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Diflucan sammen med mad og drikke

De kan tage Diflucan med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl lægen, hvis De er gravid, prøver at blive gravid eller ammer. Hvis De er gravid eller ammer, må De ikke tage Diflucan, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De kører bil eller arbejder med maskiner, skal De være opmærksom på, at svimmelhed og krampeanfald kan forekomme i nogle tilfælde.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Diflucan

Diflucan hårde kapsler indeholder en lille mængde lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE DIFLUCAN

Tag altid Diflucan nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

De skal synke kapslerne hele sammen med et glas vand. Det er bedst at tage kapslerne på samme tidspunkt hver dag.

Den sædvanlige dosis for de forskellige typer svampeinfektion ses herunder.

Tilstand	Dosis
Til behandling af kryptokokmeningitis	400 mg den første dag og derefter 200-400 mg 1 gang dagligt i 6-8 uger eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg
Til forebyggelse af tilbagevendende kryptokokmeningitis	200 mg dagligt, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Til behandling af kokcidiodomykose	200-400 mg 1 gang dagligt i 11 måneder og op til 2 år eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg
Behandling af indvortes svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	800 mg den første dag og derefter 400 mg 1 gang dagligt, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af infektioner i slimhinderne på indersiden af munden, halsen eller mundbetændelse på grund af tandprotese	200-400 mg den første dag og derefter 100-200 mg, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af svampeinfektioner i slimhinderne – dosis afhænger af, hvor infektionen findes	50-400 mg 1 gang dagligt i 7-30 dage, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Forebyggelse af infektion i slimhinderne på indersiden af munden eller halsen	100-200 mg 1 gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen, så længe De har en øget risiko for at få en infektion
Behandling af svampeinfektioner i skeden eller penis	150 mg som 1 enkeltdosis
Nedsættelse af risiko for tilbagevendende svampeinfektioner i skeden	150 mg hver 3. dag. De skal tage 3 doser i alt (på dag 1, 4 og 7) og derefter 1 gang om ugen i 6 måneder, så længe De har en øget risiko for at få en infektion
Behandling af svampeinfektioner i hud og negle	Dosis afhænger af, hvor De har infektionen. 50 mg 1 gang dagligt, 150 mg 1 gang om ugen, 300-400 mg 1 gang om ugen i 1-4 uger (ved fodsvamp kan det være i op til 6 uger, og neglesvamp skal behandles, indtil der er vokset en ny negl ud).
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis Deres immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	200-400 mg 1 gang dagligt, så længe De har en øget risiko for at få en infektion.

Unge fra 12-17 år

Følg den dosis, som lægen har ordineret (enten voksen- eller børnedosering).

Børn op til 11 år

Den højeste dosis til børn er 400 mg dagligt.

Dosis er baseret på barnets vægt i kg.

Tilstand	Dosis
Svampeinfektioner i slimhinder og hals, der skyldes <i>Candida</i> . Dosis og behandlingsvarighed afhænger af infektionens sværhedsgrad, og hvor i kroppen infektionen findes.	3 mg/kg legemsvægt (6 mg/kg legemsvægt kan ordineres den første dag)
Kryptokokmeningitis eller indre svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	6-12 mg/kg legemsvægt
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis barnets immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	3-12 mg/kg legemsvægt

Børn fra 0-4 uger

Børn mellem 3-4 uger:

Dosis er den samme som ovenfor, men skal gives hver 2. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 48. time.

Børn under 2 uger:

Dosis er den samme som ovenstående, men skal gives hver 3. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 72. time.

Lægen kan have ordineret en anden dosis end nævnt her. Følg altid lægens anvisning. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

Ældre

De skal have den sædvanlige voksendosis, medmindre De har nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Lægen kan ændre dosis afhængigt af Deres nyrefunktion.

Hvis De har taget for mange Diflucan kapsler

Hvis De tager for mange kapsler på en gang, kan De blive utilpas. Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue. Symptomer på overdosering kan omfatte at høre, se og føle ting, der ikke er der, og tænke unormal tanker (hallucinationer og paranoid opførsel). Behandling af symptomerne (med generelle støtteforanstaltninger og om nødvendigt maveskylning) kan være tilstrækkeligt.

Hvis De har glemt at tage Diflucan

Tag aldrig dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis De har glemt en dosis, så tag den så snart De kommer i tanke om det. Hvis De snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Diflucan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få personer udvikler **allergiske reaktioner**, men alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. **Kontakt straks lægen**, hvis De oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- pludselig hiven efter vejret, vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet
- hævede øjenlåg, ansigt eller læber
- kløe og rødme på hele kroppen eller røde, kløende områder på huden
- hududslæt
- alvorlige hudreaktioner som udslæt med blærer (eventuelt også i munden og på tungen).

Diflucan kan påvirke Deres lever. Tegn på leverproblemer er:

- træthed
- appetitløshed
- opkastning
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)

Hvis De får nogle af disse bivirkninger, skal De stoppe med at tage Diflucan og **straks kontakte en læge**.

Andre bivirkninger:

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine
- mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- ændring i laboratorieprøver for leverfunktion
- udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan få huden til at se bleg ud og give følelsen af svaghed eller åndenød
- nedsat appetit
- søvnløshed, søvnighed
- kramper, svimmelhed, prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden
- smagsforstyrrelser
- forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft i maven, mundtørhed
- muskelsmerter
- skadelig påvirkning af leveren og gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- hævelse, nældefeber, kløe, øget svedtendens
- træthed, general utilpashed, feber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (forsvarer kroppen mod infektioner) og blodplader (er med til at stoppe blødning)
- rød eller lilla misfarvning af huden, hvilket skyldes for få blodplader (andre forandringer i blodet)
- ændringer i visse laboratorieprøver (øget indhold af kolesterol og triglycerider i blodet)
- for lavt kaliumindhold i blodet
- rysten
- unormalt elektrokardiogram (ekg) på grund af ændringer i hjerterefrekvens eller hjerterytme
- leversvigt
- allergiske reaktioner (kan være alvorlige) med udbredt blæredannelse og hudafskalning, alvorlig hudreaktion, hævede læber og ansigt
- hårtab

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted: www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Diflucan efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

Aflever altid medicinrester på apoteket. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Diflucan indeholder:

- Aktivt stof: fluconazol.
- Hver hård kapsel indeholder 50 mg, 100 mg, 150 mg eller 200 mg fluconazol.
- Øvrige indholdsstoffer er:

Kapselindhold: lactosemonohydrat; majsstivelse; silica, kolloid vandfri; magnesiumstearat; natriumlaurylsulfat.

Kapselskal:

50 mg hårde kapsler: gelatine; titandioxid (E171); patent blue V (E131)

100 mg hårde kapsler: gelatine; titandioxid (E171); erythrosin (E127); patent blue V (E131)

150 mg hårde kapsler: gelatine; titandioxid (E171); patent blue V (E131)

200 mg hårde kapsler: gelatine; titandioxid (E171); erythrosin (E127); indigotin I (E132)

Sort printblæk: shellac; sort jernoxid (E172); n-butylalkohol; vandfri ethanol; rensset vand; propylenglycol; industriel denatureret alkohol; isopropylalkohol; stærk amoniakopløsning, kaliumhydroxid

Udseende og pakningsstørrelser

- Diflucan 50 mg hårde kapsler har en hvid bund og turkis top. De er mærket med koden ”FLU-50” og ”Pfizer” med sort blæk.
- Diflucan 100 mg hårde kapsler har en hvid bund og blå top. De er mærket med koden ”FLU-100” og ”Pfizer” med sort blæk.
- Diflucan 150 mg hårde kapsler har en turkis bund og turkis top. De er mærket med koden ”FLU-150” og ”Pfizer” med sort blæk.
- Diflucan 200 mg hårde kapsler har en hvid bund og rødviolet top. De er mærket med koden ”FLU-200” og ”Pfizer” med sort blæk.

Diflucan 50, 100, 150 og 200 mg findes i pakninger med: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 hårde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup.

Fremstiller

Pfizer PGM, Zone Industrielle 29, Route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 5 mg/ml oral opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]Fluconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Diflucan til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Diflucan
3. Sådan skal De tage Diflucan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Diflucan tilhører en gruppe lægemidler, der hedder antimykotika, og som bruges mod svampeinfektioner. Det aktive stof er fluconazol.

Diflucan bruges til behandling af svampeinfektioner og kan også bruges som forebyggende behandling mod *Candida*-infektion. Den almindeligste svampeinfektion skyldes en gærsvamp, der hedder *Candida*.

Voksne

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen
- Kokcidioidomykose – en sygdom i lungerne
- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden, halsen og mundbetændelse på grund af tandprotese
- Svampeinfektioner i skeden eller penis
- Svampeinfektioner i huden, f.eks. fodsvamp, ringorm, kløe i skridtet, neglesvamp

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis
- forebygge tilbagevendende svampeinfektioner i slimhinderne
- nedsætte hyppigheden af svampeinfektioner i skeden
- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)

Børn og unge (fra 0-17 år)

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden og halsen
- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)
- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis

Lægen kan have givet Dem Diflucan for noget andet. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE DIFLUCAN

Tag ikke Diflucan, hvis De

- er overfølsom (allergisk) over for fluconazol, andre svampemidler eller et eller flere af hjælpestofferne i Diflucan. Symptomerne kan omfatte kløe, rødme af huden eller vejrtrækningsbesvær.
- tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer mod allergi)
- tager cisaprid (mod maveproblemer)
- tager pimozid (mod psykotiske lidelser)
- tager quinidin (mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- tager erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner)

Vær ekstra forsigtig med at tage Diflucan

Fortæl det til lægen, hvis De

- har lever- eller nyreproblemer
- har hjerteproblemer, som uregelmæssig hjerterytme
- har unormale mængder af kalium, calcium eller magnesium i blodet
- får alvorlige hudlidelser (kløe, rødme af huden eller vejrtrækningsproblemer)

Brug af anden medicin

Fortæl det **straks** til lægen, hvis De tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer til behandling af allergi), cisaprid (anvendes til maveproblemer), pimozid (mod psykiske sygdomme), quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme) eller erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner), da De ikke må tage disse lægemidler sammen med Diflucan (se afsnittet: ”Tag ikke Diflucan hvis De”).

Anden medicin kan påvirke virkningen af Diflucan. Tal med lægen, før De tager Diflucan, hvis De tager noget af følgende medicin:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika til behandling af infektioner).
- alfentanil eller fentanyl (bruges mod smerter)
- amitriptylin eller nortriptylin (mod depression)
- amphotericin B eller voriconazol (mod svampeinfektioner)
- blodfortyndende medicin for at forhindre blodpropper (warfarin eller lignende medicin)
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende medicin), som er sovemedicin og beroligende medicin
- carbamazepin eller phenytoin (mod epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mod forhøjet blodtryk)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus eller tacrolimus (for at forhindre afstødning efter transplantation)
- cyclophosphamid eller vincaalkaloider (vincristin, vinblastin eller lignende medicin), der bruges til behandling af kræft
- halofantrin (mod malaria)
- statiner (atorvastatin, simvastatin og fluvastatin eller lignende medicin), der bruges mod forhøjet kolesterol

- methadon (mod smerter)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam eller diclofenac (non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) mod smerter eller gigt)
- orale svangerskabsforebyggende lægemidler (f.eks p-piller)
- prednison (steroid)
- zidovudin (også kendt som AZT) eller saquinavir (bruges til hiv-patienter)
- medicin mod diabetes (sukkersyge) som chlorpropamid, glibenclamid, glipizid eller tolbutamid
- theophyllin (mod astma)
- A-vitamin (kosttilskud)

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Diflucan sammen med mad og drikke

De kan tage Diflucan med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl lægen, hvis De er gravid, prøver at blive gravid eller ammer. Hvis De er gravid eller ammer, må De ikke tage Diflucan, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De kører bil eller arbejder med maskiner, skal De være opmærksom på, at svimmelhed og krampeanfald kan forekomme i nogle tilfælde.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Diflucan

Diflucan pulver til oral suspension indeholder saccharose (sukker).

- Kontakt lægen, inden De tager denne medicin, hvis De ikke kan tåle sukker.
- Doser på 10 ml indeholder 1,3 g sukker. Det skal der tages hensyn til, hvis De har diabetes.
- Det kan være skadeligt for Deres tænder, hvis De bruger produktet i mere end 2 uger.

Diflucan indeholder også glycerol. Glycerol kan give hovedpine, mavepine og diarré.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE DIFLUCAN

Tag altid Diflucan nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis for de forskellige typer svampeinfektion ses herunder.

Det er bedst at tage medicinen på samme tidspunkt hver dag.

Voksne

Tilstand	Dosis
Til behandling af kryptokokmeningitis	400 mg den første dag og derefter 200-400 mg 1 gang dagligt i 6-8 uger eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg
Til forebyggelse af tilbagevendende	200 mg dagligt, indtil De får besked på at stoppe

kryptokokmeningitis	behandlingen
Til behandling af kokcidioidomykose	200-400 mg 1 gang dagligt i 11 måneder og op til 2 år eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg
Behandling af indvortes svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	800 mg den første dag og derefter 400 mg 1 gang dagligt, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af infektioner i slimhinderne på indersiden af munden, halsen eller mundbetændelse på grund af tandprotese	200-400 mg den første dag og derefter 100-200 mg, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af svampeinfektioner i slimhinderne – dosis afhænger af, hvor infektionen findes	50-400 mg 1 gang dagligt i 7-30 dage, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Forebyggelse af infektion i slimhinderne på indersiden af munden eller halsen	100-200 mg 1 gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen, så længe De har en øget risiko for at få en infektion
Behandling af svampeinfektioner i skeden eller penis	150 mg som 1 enkeltdosis
Nedsættelse af risiko for tilbagevendende svampeinfektioner i skeden	150 mg hver 3. dag. De skal tage 3 doser i alt (på dag 1, 4 og 7) og derefter 1 gang om ugen i 6 måneder, så længe De har en øget risiko for at få en infektion
Behandling af svampeinfektioner i hud og negle	Dosis afhænger af, hvor De har infektionen. 50 mg 1 gang dagligt, 150 mg 1 gang om ugen, 300-400 mg 1 gang om ugen i 1-4 uger (ved fodsvamp kan det være i op til 6 uger, og neglesvamp skal behandles, indtil der er vokset en ny negl ud).
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis Deres immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	200-400 mg 1 gang dagligt, så længe De har en øget risiko for at få en infektion.

Unge fra 12-17 år

Følg den dosis, som lægen har ordineret (enten voksen- eller børnedosering).

Børn op til 11 år

Den højeste dosis til børn er 400 mg dagligt.

Dosis er baseret på barnets vægt i kg.

Tilstand	Dosis
Svampeinfektioner i slimhinder og hals, der skyldes <i>Candida</i> . Dosis og behandlingsvarighed afhænger af infektionens sværhedsgrad, og hvor i kroppen infektionen findes.	3 mg/kg legemsvægt (6 mg/kg legemsvægt kan ordineres den første dag)
Kryptokokmeningitis eller indre svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	6-12 mg/kg legemsvægt
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis barnets immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	3-12 mg/kg legemsvægt

Børn fra 0-4 uger

Børn mellem 3-4 uger:

Dosis er den samme som ovenfor, men skal gives hver 2. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 48. time.

Børn under 2 uger:

Dosis er den samme som ovenstående, men skal gives hver 3. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 72. time.

Lægen kan have ordineret en anden dosis end nævnt her. Følg altid lægens anvisning. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

Ældre

De skal have den sædvanlige voksendosis, medmindre De har nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Lægen kan ændre dosis afhængigt af Deres nyrefunktion.

Hvis De har taget for meget Diflucan oral opløsning

Hvis De har fået for meget Diflucan kan De blive utilpas. Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue. Symptomer på overdosering kan omfatte at høre, se og føle ting, der ikke er der, og tænke unormal tanker (hallucinationer og paranoid opførsel). Behandling af symptomerne (med generelle støtteforanstaltninger og om nødvendigt maveskylning) kan være tilstrækkeligt.

Hvis De har glemt at tage Diflucan

Tag aldrig dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis De har glemt en dosis, så tag den så snart De kommer i tanke om det. Hvis De snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om..

4. BIVIRKNINGER

Diflucan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få personer udvikler **allergiske reaktioner**, men alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. **Kontakt straks lægen**, hvis De oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- pludselig hiven efter vejret, vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet
- hævede øjenlåg, ansigt eller læber
- kløe og rødme på hele kroppen eller røde, kløende områder på huden
- hududslæt
- alvorlige hudreaktioner som udslæt med blærer (eventuelt også i munden og på tungen).

Diflucan kan påvirke Deres lever. Tegn på leverproblemer er:

- træthed
- appetitløshed
- opkastning
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)

Hvis De får nogle af disse bivirkninger, skal De stoppe med at tage Diflucan og **straks kontakte en læge**.

Andre bivirkninger:

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine
- mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- ændring i laboratorieprøver for leverfunktion
- udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan få huden til at se bleg ud og give følelsen af svaghed eller åndenød
- nedsat appetit
- søvnløshed, søvnighed
- kramper, svimmelhed, prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden
- smagsforstyrrelser
- forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft i maven, mundtørhed
- muskelsmerter
- skadelig påvirkning af leveren og gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- hævelse, nældefeber, kløe, øget svedtendens
- træthed, general utilpashed, feber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (forsvarer kroppen mod infektioner) og blodplader (er med til at stoppe blødning)
- rød eller lilla misfarvning af huden, hvilket skyldes for få blodplader (andre forandringer i blodet)
- ændringer i visse laboratorieprøver (øget indhold af kolesterol og triglycerider i blodet)
- for lavt kaliumindhold i blodet
- rysten
- unormalt elektrokardiogram (ekg) på grund af ændringer i hjertefrekvens eller hjerterytme
- leversvigt
- allergiske reaktioner (kan være alvorlige) med udbredt blæredannelse og hudafskalning, alvorlig hudreaktion, hævede læber og ansigt
- hårtab

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted: www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

- Denne medicin kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.
- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Diflucan efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Diflucan må højst anvendes i 30 dage efter åbning.
- De må ikke tage medicinen, hvis der er tegn på forringelse som unormal lugt, misfarvning, synlige partikler eller krystallisering.

Aflever altid medicinrester på apoteket. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Diflucan indeholder:

- Aktivt stof: fluconazol.
- De øvrige indholdsstoffer er: saccharose, glycerol 85%, rensset vand, citronsyremonohydrat, natriumcitrat (E331), kirsebærearoma.

Udseende og pakningsstørrelser

Diflucan er en klar, farveløs til lysegul opløsning med en viskositet højere end vand. Den findes i en brun glasflaske med skruelåg og indeholder 750 mg fluconazol. Pakningsstørrelsen er 150 ml.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup.

Fremstiller

Pfizer PGM, Zone Industrielle 29, Route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev sidst godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 10 mg/ml pulver til oral suspension
Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 40 mg/ml pulver til oral suspension

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Fluconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Diflucan til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Diflucan
3. Sådan skal De tage Diflucan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Diflucan tilhører en gruppe lægemidler, der hedder antimykotika, og som bruges mod svampeinfektioner. Det aktive stof er fluconazol.

Diflucan bruges til behandling af svampeinfektioner og kan også bruges som forebyggende behandling mod *Candida*-infektion. Den almindeligste svampeinfektion skyldes en gærsvamp, der hedder *Candida*.

Voksne

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen
- Kokcidioidomykose – en sygdom i lungerne
- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden, halsen og mundbetændelse på grund af tandprotese
- Svampeinfektioner i skeden eller penis
- Svampeinfektioner i huden, f.eks. fodsvamp, ringorm, kløe i skridtet, neglesvamp

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis
- forebygge tilbagevendende svampeinfektioner i slimhinderne
- nedsætte hyppigheden af svampeinfektioner i skeden
- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)

Børn og unge (fra 0-17 år)

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden og halsen

- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)
- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis

Lægen kan have givet Dem Diflucan for noget andet. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE DIFLUCAN

Tag ikke Diflucan, hvis De

- er overfølsom (allergisk) over for fluconazol, andre svampemidler eller et eller flere af hjælpestofferne i Diflucan. Symptomerne kan omfatte kløe, rødme af huden eller vejtrækningsbesvær.
- tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer mod allergi)
- tager cisaprid (mod maveproblemer)
- tager pimoqid (mod psykotiske lidelser)
- tager quinidin (mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- tager erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner)

Vær ekstra forsigtig med at tage Diflucan

Fortæl det til lægen, hvis De

- har lever- eller nyreproblemer
- har hjerteproblemer, som uregelmæssig hjerterytme
- har unormale mængder af kalium, calcium eller magnesium i blodet
- får alvorlige hudlidelser (kløe, rødme af huden eller vejtrækningsproblemer)

Brug af anden medicin

Fortæl det **straks** til lægen, hvis De tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer til behandling af allergi), cisaprid (anvendes til maveproblemer), pimoqid (mod psykiske sygdomme), quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme) eller erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner), da De ikke må tage disse lægemidler sammen med Diflucan (se afsnittet: ”Tag ikke Diflucan hvis De”).

Anden medicin kan påvirke virkningen af Diflucan. Tal med lægen, før De tager Diflucan, hvis De tager noget af følgende medicin:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika til behandling af infektioner).
- alfentanil eller fentanyl (bruges mod smerter)
- amitriptylin eller nortriptylin (mod depression)
- amphotericin B eller voriconazol (mod svampeinfektioner)
- blodfortyndende medicin for at forhindre blodpropper (warfarin eller lignende medicin)
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende medicin), som er sovemedicin og beroligende medicin
- carbamazepin eller phenytoin (mod epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mod forhøjet blodtryk)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus eller tacrolimus (for at forhindre afstødning efter transplantation)
- cyclophosphamid eller vincaalkaloider (vincristin, vinblastin eller lignende medicin), der bruges til behandling af kræft
- halofantrin (mod malaria)

- statiner (atorvastatin, simvastatin og fluvastatin eller lignende medicin), der bruges mod forhøjet kolesterol
- methadon (mod smerter)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam eller diclofenac (non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) mod smerter eller gigt)
- orale svangerskabsforebyggende lægemidler (f.eks p-piller)
- prednison (steroid)
- zidovudin (også kendt som AZT) eller saquinavir (bruges til hiv-patienter)
- medicin mod diabetes (sukkersyge) som chlorpropamid, glibenclamid, glipizid eller tolbutamid
- theophyllin (mod astma)
- A-vitamin (kosttilskud)

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Brug af Diflucan sammen med mad og drikke

De kan tage Diflucan med eller uden mad.

Graviditet og amning

Fortæl lægen hvis De er gravid, prøver at blive gravid eller ammer. Hvis De er gravid eller ammer, bør De ikke tage Diflucan medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De kører i bil eller arbejder med maskiner, skal De være opmærksom på, at svimmelhed og krampeanfald kan forekomme i nogle tilfælde.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Diflucan

Diflucan pulver til oral suspension indeholder saccharose (sukker).

- Kontakt lægen inden De tager denne medicin, hvis lægen har fortalt Dem, at De ikke tåler visse sukkerarter.
- Doser på 10 ml indeholder 5,6 g sukker eller mere. Det skal der tages hensyn til, hvis De har sukkersyge (diabetes).
- Det kan være skadeligt for Deres tænder, hvis De bruger lægemidlet i mere end 2 uger.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE DIFLUCAN

Tag altid Diflucan nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis for de forskellige typer svampeinfektion ses herunder.

Det er bedst at tage medicinen på samme tidspunkt hver dag.

Voksne

Tilstand	Dosis
Til behandling af kryptokokmeningitis	400 mg den første dag og derefter 200-400 mg 1 gang dagligt i 6-8 uger eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg
Til forebyggelse af tilbagevendende kryptokokmeningitis	200 mg dagligt, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Til behandling af kokcidiodomykose	200-400 mg 1 gang dagligt i 11 måneder og op til 2 år eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg
Behandling af indvortes svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	800 mg den første dag og derefter 400 mg 1 gang dagligt, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af infektioner i slimhinderne på indersiden af munden, halsen eller mundbetændelse på grund af tandprotese	200-400 mg den første dag og derefter 100-200 mg, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af svampeinfektioner i slimhinderne – dosis afhænger af, hvor infektionen findes	50-400 mg 1 gang dagligt i 7-30 dage, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Forebyggelse af infektion i slimhinderne på indersiden af munden eller halsen	100-200 mg 1 gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen, så længe De har en øget risiko for at få en infektion
Behandling af svampeinfektioner i skeden eller penis	150 mg som 1 enkeltdosis
Nedsættelse af risiko for tilbagevendende svampeinfektioner i skeden	150 mg hver 3. dag. De skal tage 3 doser i alt (på dag 1, 4 og 7) og derefter 1 gang om ugen i 6 måneder, så længe De har en øget risiko for at få en infektion
Behandling af svampeinfektioner i hud og negle	Dosis afhænger af, hvor De har infektionen. 50 mg 1 gang dagligt, 150 mg 1 gang om ugen, 300-400 mg 1 gang om ugen i 1-4 uger (ved fodsvamp kan det være i op til 6 uger, og neglesvamp skal behandles, indtil der er vokset en ny negl ud).
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis Deres immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	200-400 mg 1 gang dagligt, så længe De har en øget risiko for at få en infektion.

Unge fra 12-17 år

Følg den dosis, som lægen har ordineret (enten voksen- eller børnedosering).

Børn op til 11 år

Den højeste dosis til børn er 400 mg dagligt.

Dosis er baseret på barnets vægt i kg.

Tilstand	Dosis
Svampeinfektioner i slimhinder og hals, der skyldes <i>Candida</i> . Dosis og behandlingsvarighed afhænger af infektionens sværhedsgrad, og hvor i kroppen infektionen findes.	3 mg/kg legemsvægt (6 mg/kg legemsvægt kan ordineres den første dag)
Kryptokokmeningitis eller indre svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	6-12 mg/kg legemsvægt
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis barnets immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	3-12 mg/kg legemsvægt

Børn fra 0-4 uger

Børn mellem 3-4 uger:

Dosis er den samme som ovenfor, men skal gives hver 2. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 48. time.

Børn under 2 uger:

Dosis er den samme som ovenstående, men skal gives hver 3. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 72. time.

Lægen kan have ordineret en anden dosis end nævnt her. Følg altid lægens anvisning. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

Ældre

De skal have den sædvanlige voksendosis, medmindre De har nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Lægen kan ændre dosis afhængigt af Deres nyrefunktion.

Brugsanvisning til suspensionen:

Det anbefales, at apoteket laver Diflucan pulver til oral suspension klar til Dem. Der er vejledning til sundhedspersonalet i sidste afsnit af indlægssedlen.

Brugsanvisning:

Ryst den lukkede flaske hver gang inden brug.

Hvis De har taget for meget Diflucan pulver til oral suspension

Hvis De tager for meget Diflucan, kan De blive utilpas. Kontakt straks lægen eller den nærmeste skadestue. Symptomer på overdosering kan omfatte at høre, se og føle ting, der ikke er der, og tænke unormal tanker (hallucinationer og paranoid opførsel). Behandling af symptomerne (med generelle støtteforanstaltninger og om nødvendigt maveskylning) kan være tilstrækkeligt.

Hvis De har glemt at tage Diflucan

Tag aldrig dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis De har glemt en dosis, så tag den så snart De kommer i tanke om det. Hvis De snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Diflucan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få personer udvikler **allergiske reaktioner**, men alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. **Kontakt straks lægen**, hvis De oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- pludselig hiven efter vejret, vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet
- hævede øjenlåg, ansigt eller læber
- kløe og rødme på hele kroppen eller røde, kløende områder på huden
- hududslæt
- alvorlige hudreaktioner som udslæt med blærer (eventuelt også i munden og på tungen).

Diflucan kan påvirke Deres lever. Tegn på leverproblemer er:

- træthed
- appetitløshed
- opkastning
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)

Hvis De får nogle af disse bivirkninger, skal De stoppe med at tage Diflucan og **straks kontakte en læge**.

Andre bivirkninger:

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine
- mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- ændring i laboratorieprøver for leverfunktion
- udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan få huden til at se bleg ud og give følelsen af svaghed eller åndenød
- nedsat appetit
- søvnløshed, søvnighed
- kramper, svimmelhed, prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden
- smagsforstyrrelser
- forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft i maven, mundtørhed
- muskelsmerter
- skadelig påvirkning af leveren og gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- hævelse, nældefeber, kløe, øget svedtendens
- træthed, general utilpashed, feber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (forsvarer kroppen mod infektioner) og blodplader (er med til at stoppe blødning)
- rød eller lilla misfarvning af huden, hvilket skyldes for få blodplader (andre forandringer i blodet)
- ændringer i visse laboratorieprøver (øget indhold af kolesterol og triglycerider i blodet)
- for lavt kaliumindhold i blodet
- rysten

- unormalt elektrokardiogram (ekg) på grund af ændringer i hjerterefrekvens eller hjerterytme
- leversvigt
- allergiske reaktioner (kan være alvorlige) med udbredt blæredannelse og hudafskalning, alvorlig hudreaktion, hævede læber og ansigt
- hårtab

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted: www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke Diflucan efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- **Pulver til oral suspension (60 ml flaske):**
Opbevar flasken tæt tillukket. Opbevares ved temperaturer under 25°C.
- **Pulver til oral suspension (175 ml flaske):**
Opbevar pulveret ved temperaturer under 25°C. Opbevar flasken tæt tillukket.
- Efter opblanding skal suspensionen opbevares ved temperaturer under 30°C og må ikke nedfryses.
- Den færdige suspension kan opbevares i 28 dage.

Aflever altid medicinrester på apoteket. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Diflucan indeholder:

- Aktivt stof: fluconazol.
- De øvrige indholdsstoffer er: saccharose; kolloid vandfri silica; titandioxid (E171); xanthangummi; natriumcitrat (E331); citronsyre (E330); natriumbenzoat (E211); naturlig orangesmag (indeholder appelsinolie og maltodextrin)

Udseende og pakningsstørrelser

For 60 ml flasken:

- Diflucan 10 mg/ml og 40 mg/ml pulver til oral suspension er et tørt hvidt til off-white pulver. Når der tilsættes vand til pulveret (som anført i vejledningen til sundhedspersonale), fås en suspension med appelsinsmag, der indeholder 10 mg eller 40 mg fluconazol pr. ml.
- I hver flaske er det totale volumen af vand og pulver 35 ml suspension.
- En 5 ml måleske og/eller en 5 ml doseringssprøjte med en tryk-ind flaskeadaptor findes i nogle pakninger til afmåling af korrekt dosis.

For 175 ml flasken:

- Diflucan 10 mg/ml pulver til oral suspension er et tørt hvidt til off-white pulver. Når der tilsættes vand til pulveret (som anført i vejledningen til sundhedspersonale), fås en suspension med appelsinsmag, der indeholder 10 mg fluconazol pr. ml.
- I hver flaske er det totale volumen af vand og pulver 100 ml suspension.
- Et målebæger findes også i pakningen til afmåling af korrekt dosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup.

Fremstiller

Pfizer PGM, Zone Industrielle 29, Route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev sidst godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

<[Udfyldes nationalt]

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk.

-----Følgende
oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale

Vejledning til blanding af suspension:

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

60 ml flasken:

1. Bank på flasken for at løsne pulveret.
2. Tilsæt en lille mængde almindeligt vand og ryst flasken kraftigt. Tilsæt vand op til markeringen på flasken (dette svarer til at tilsætning af 24 ml vand).
3. Ryst grundigt i 1-2 minutter for at få en homogen suspension.
4. Noter udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskeetiketten (holdbarheden for den rekonstituerede suspension er 28 dage). Efter den noterede udløbsdato må ubrugt suspension ikke anvendes, og skal afleveres til apoteket.

175 ml flasken:

1. Bank på flasken for at løsne pulveret.
2. Afmål 66 ml vand og hæld vandet i flasken.
3. Ryst grundigt i 1-2 minutter for at få en homogen suspension.
4. Noter udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskeetiketten (holdbarheden for den rekonstituerede suspension er 28 dage). Efter den noterede udløbsdato må ubrugt suspension ikke anvendes, og skal afleveres til apoteket.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Diflucan® og tilhørende navne (Se bilag I) 2 mg/ml infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]
Fluconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Diflucan til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at få Diflucan
3. Sådan får De Diflucan
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Diflucan tilhører en gruppe lægemidler, der hedder antimykotika, og som bruges mod svampeinfektioner. Det aktive stof er fluconazol.

Diflucan bruges til behandling af svampeinfektioner og kan også bruges som forebyggende behandling mod *Candida*-infektion. Den almindeligste svampeinfektion skyldes en gærsvamp, der hedder *Candida*.

Voksne

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen
- Kokcidiodomykose – en sygdom i lungerne
- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden, halsen og mundbetændelse på grund af tandprotese

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis
- forebygge tilbagevendende svampeinfektioner i slimhinderne
- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)

Børn og unge (fra 0-17 år)

De kan få denne medicin af lægen til at behandle følgende typer svampeinfektioner:

- Svampeinfektioner i slimhinderne – infektion på indersiden af munden og halsen
- Infektioner, der skyldes *Candida* i blodet, i organer (f.eks. hjerte, lunger) eller i urinvejene
- Kryptokokmeningitis – en svampeinfektion i hjernen

De kan også få Diflucan til at:

- forebygge svampeinfektioner, som skyldes *Candida* (hvis De har nedsat immunforsvar, eller hvis det ikke fungerer ordentligt)
- forebygge tilbagevendende kryptokokmeningitis

Lægen kan have givet Dem Diflucan for noget andet. Følg altid lægens anvisning.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT FÅ DIFLUCAN

De bør ikke blive behandlet med Diflucan, hvis De

- er overfølsom (allergisk) over for fluconazol, andre svampemidler, eller et eller flere af hjælpestofferne i Diflucan. Symptomerne kan omfatte kløe, rødmen af huden eller vejrtrækningsbesvær.
- tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer mod allergi)
- tager cisaprid (mod maveproblemer)
- tager pimozid (mod psykotiske lidelser)
- tager quinidin (mod forstyrrelser i hjerterytmen)
- tager erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner)

Lægen eller sundhedspersonalet vil være ekstra forsigtig med at behandle Dem med Diflucan

Fortæl det til lægen, hvis De

- har lever- eller nyreproblemer
- har hjerteproblemer, som uregelmæssig hjerterytme
- har unormale mængder af kalium, calcium eller magnesium i blodet
- får alvorlige hudlidelser (kløe, rødme af huden eller vejrtrækningsproblemer)

Brug af anden medicin

Fortæl det **straks** til lægen, hvis De tager astemizol eller terfenadin (antihistaminer til behandling af allergi), cisaprid (anvendes til maveproblemer), pimozid (mod psykiske sygdomme), quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme) eller erythromycin (antibiotikum til behandling af infektioner), da De ikke må tage disse lægemidler sammen med Diflucan (se afsnittet: ”Tag ikke Diflucan hvis De”).

Anden medicin kan påvirke virkningen af Diflucan. Tal med lægen, før De tager Diflucan, hvis De tager noget af følgende medicin:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika til behandling af infektioner).
- alfentanil eller fentanyl (bruges mod smerter)
- amitriptylin eller nortriptylin (mod depression)
- amphotericin B eller voriconazol (mod svampeinfektioner)
- blodfortyndende medicin for at forhindre blodpropper (warfarin eller lignende medicin)
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende medicin), som er sovemedicin og beroligende medicin
- carbamazepin eller phenytoin (mod epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin eller losartan (mod forhøjet blodtryk)
- ciclosporin, everolimus, sirolimus eller tacrolimus (for at forhindre afstødning efter transplantation)
- cyclophosphamid eller vincaalkaloider (vincristin, vinblastin eller lignende medicin), der bruges til behandling af kræft
- halofantrin (mod malaria)
- statiner (atorvastatin, simvastatin og fluvastatin eller lignende medicin), der bruges mod forhøjet kolesterol
- methadon (mod smerter)

- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam eller diclofenac (non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) mod smerter eller gigt)
- orale svangerskabsforebyggende lægemidler (f.eks p-piller)
- prednison (steroid)
- zidovudin (også kendt som AZT) eller saquinavir (bruges til hiv-patienter)
- medicin mod diabetes (sukkersyge) som chlorpropamid, glibenclamid, glipizid eller tolbutamid
- theophyllin (mod astma)
- A-vitamin (kosttilskud)

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket hvis De bruger eller for nylig har brugt anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er på recept, medicin købt i udlandet, naturlægemidler, stærke vitaminer og mineraler samt kosttilskud.

Graviditet og amning

Fortæl lægen, hvis De er gravid, prøver at blive gravid eller ammer. Hvis De er gravid eller ammer, vil lægen beslutte, om De skal behandles med Diflucan.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis De kører bil eller arbejder med maskiner, skal De være opmærksom på, at svimmelhed og krampeanfald kan forekomme i nogle tilfælde.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Diflucan

Diflucan indeholder 0,154 mmol natrium pr. ml. Der skal tages hensyn hertil ved behandling af patienter på saltfattig diæt.

3. SÅDAN FÅR DE DIFLUCAN

Det vil normalt være en læge eller sygeplejerske, der giver Dem denne medicin som en indsprøjtning (infusion) i en blodåre. Diflucan fås som en infusionsvæske. Den skal ikke fortyndes yderligere. Der er yderligere oplysninger til lægen eller sundhedspersonalet i sidste afsnit af indlægssedlen.

Den sædvanlige dosis for de forskellige typer infektion ses herunder. Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis De er i tvivl om, hvorfor De har fået Diflucan.

Voksne

Tilstand	Dosis
Til behandling af kryptokokmeningitis	400 mg den første dag, og derefter 200-400 mg 1 gang dagligt i 6-8 uger, eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg
Til forebyggelse af tilbagevendende kryptokokmeningitis	200 mg dagligt, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Til behandling af kockidioidomykose	200-400 mg 1 gang dagligt i 11 måneder og op til 2 år, eller længere hvis nødvendigt. I visse tilfælde kan dosis øges til højst 800 mg

Behandling af indvortes svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	800 mg den første dag og derefter 400 mg 1 gang dagligt indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af infektioner i slimhinderne på indersiden af munden eller halsen, eller mundbetændelse på grund af tandprotese	200-400 mg den første dag og derefter 100-200 mg, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Behandling af svampeinfektioner i slimhinderne – dosis afhænger af, hvor infektionen findes	50-400 mg 1 gang dagligt i 7-30 dage, indtil De får besked på at stoppe behandlingen
Forebyggelse af infektion i slimhinderne på indersiden af munden eller halsen	100-200 mg 1 gang dagligt eller 200 mg 3 gange om ugen, så længe De har en øget risiko for at få en infektion
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis Deres immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	200-400 mg 1 gang dagligt, så længe De har en øget risiko for at få en svampeinfektion

Unge fra 12-17 år

Følg den dosis, som lægen har ordineret (enten voksen- eller børnedosering).

Børn op til 11 år

Den højeste dosis til børn er 400 mg dagligt.

Dosis er baseret på barnets vægt i kg.

Tilstand	Dosis
Svampeinfektioner i slimhinder og hals, der skyldes <i>Candida</i> . Dosis og behandlingsvarighed afhænger af infektionens sværhedsgrad, og hvor i kroppen infektionen findes	3 mg/kg legemsvægt (6 mg/kg legemsvægt kan ordineres den første dag)
Kryptokokmeningitis eller indre svampeinfektioner, der skyldes <i>Candida</i>	6-12 mg/kg legemsvægt
Forebyggelse af infektioner, som skyldes <i>Candida</i> (hvis barnets immunforsvar er svækket eller ikke fungerer ordentligt)	3-12 mg/kg legemsvægt

Børn fra 0-4 uger

Børn mellem 3-4 uger:

Dosis er den samme som ovenfor, men skal gives hver 2. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 2. dag.

Børn under 2 uger:

Dosis er den samme som ovenstående, men skal gives hver 3. dag. Barnet må højst få en dosis på 12 mg pr. kg legemsvægt hver 3. dag.

Lægen kan have ordineret en anden dosis end nævnt her. Følg altid lægens anvisning. Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

Ældre

De skal have den sædvanlige voksendosis, medmindre De har nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion:

Lægen kan ændre dosis afhængigt af Deres nyrefunktion.

Hvis De har fået for meget Diflucan infusionsvæske

Fortæl det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis De tror, at De har fået for meget Diflucan. Symptomer på overdosering kan omfatte at høre, se, og føle ting, der ikke er der, og tænke unormale tanker (hallucinationer og paranoid opførsel).

Hvis De har glemt at tage Diflucan

Da De vil få denne medicin under tæt overvågning, er det ikke sandsynligt, at en dosis vil blive glemt. Fortæl lægen eller sundhedspersonalet, hvis De tror, at en dosis er blevet glemt.

Spørg lægen, sundhedspersonalet eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

Diflucan kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Få personer udvikler **allergiske reaktioner**, men alvorlige allergiske reaktioner er sjældne. **Kontakt straks lægen**, hvis De oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- pludselig hiven efter vejret, vejrtrækningsbesvær eller trykken for brystet
- hævede øjenlåg, ansigt eller læber
- kløe og rødme på hele kroppen eller røde, kløende områder på huden
- hududslæt
- alvorlige hudreaktioner som udslæt med blærer (eventuelt også i munden og på tungen).

Diflucan kan påvirke Deres lever. Tegn på leverproblemer er:

- træthed
- appetitløshed
- opkastning
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)

Hvis De får nogle af disse bivirkninger, skal De stoppe med at tage Diflucan og **straks kontakte en læge**.

Andre bivirkninger:

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis en af følgende bivirkninger bliver alvorlig, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter):

- hovedpine
- mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning
- ændring i laboratorieprøver for leverfunktion
- udslæt

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 patienter):

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan få huden til at se bleg ud og give følelsen af svaghed eller åndenød
- nedsat appetit
- søvnløshed, søvnighed

- kramper, svimmelhed, prikkende, snurrende fornemmelser eller følelsesløshed i huden smagsforstyrrelser
- forstoppelse, fordøjelsesbesvær, luft i maven, mundtørhed
- muskelsmerter
- skadelig påvirkning af leveren og gulfarvning af huden og øjnene (gulst)et)
- hævelse, nældefeber, kløe, øget svedtendens
- træthed, general utilpashed, feber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter):

- nedsat antal hvide blodlegemer (forsvarer kroppen mod infektioner) og blodplader (er med til at stoppe blødning)
- rød eller lilla misfarvning af huden, hvilket skyldes for få blodplader (andre forandringer i blodet)
- ændringer i visse laboratorieprøver (øget indhold af kolesterol og triglycerider i blodet)
- for lavt kaliumindhold i blodet
- rysten
- unormalt elektrokardiogram (ekg) på grund af ændringer i hjerterefrekvens eller hjerterytme
- leversvigt
- allergiske reaktioner (kan være alvorlige) med udbredt blæredannelse og hudafskalning, alvorlig hudreaktion, hævede læber og ansigt
- hårtab

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Bivirkninger, som ikke er nævnt her, bør indberettes til Lægemiddelstyrelsen, så viden om bivirkninger kan blive bedre. De eller Deres pårørende kan selv indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen. De finder skema og vejledning på Lægemiddelstyrelsens netsted: www.meldenbivirkning.dk.

5. OPBEVARING

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Anvend ikke Diflucan efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Hætteglas: Må ikke nedfryses.
- **Plastificeret PVC poser:** Opbevares ved temperaturer under 30°C. Må ikke nedfryses. Denne medicin er til engangsbrug. Efter anbrud skal al ikke anvendt infusionsvæske kasseres.

Aflever altid medicinrester på apoteket. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Diflucan indeholder:

- Aktivt stof: fluconazol.
- Hver ml indeholder 2 mg fluconazol.
- De øvrige indholdsstoffer er: natriumchlorid, vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid (til pH-justering).

Udseende og pakningsstørrelser

Diflucan er en klar, farveløs opløsning uden synlige partikler.

Det findes i enten hætteglas, der indeholder 50 mg, 100 mg, 200 mg eller 400 mg fluconazol, eller i 1, 5, 10 eller 20 plastificerede PVC-posere, der indeholder 200 mg eller 400 mg fluconazol.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup.

Fremstiller

Pfizer PGM, Zone Industrielle 29, Route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev sidst godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

[Udfyldes nationalt]

Se den nyeste indlægsseddel på: www.indlaegsseddel.dk.

-----Følgende oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale

Intravenøs infusion bør administreres med en hastighed, der ikke overskrider 10 ml/min. Diflucan er formuleret i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) opløsning til infusion, og hver 200 mg (100 ml flaske) indeholder 15 mmol af både Na⁺ og Cl⁻. Da Diflucan findes som fortyndet natriumchloridopløsning til patienter, som kræver natrium- eller væskerestriktion, bør hastigheden af væskeadministration overvejes.

Fluconazol infusionsvæske er blandbart med følgende infusionsvæsker:

- a) Glucose 5% og 20%
- b) Ringeropløsning
- c) Ringer-lactat-opløsning
- d) Kaliumchlorid i dextrose
- e) Natriumhydrogencarbonat 4,2% og 5%
- f) Aminosyrer 3,5%
- g) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (peritonealdialysevæske 6,36%)

Fluconazol kan indgives via et eksisterende drop med en af ovennævnte væsker. Selvom der ikke er set specifikke uforlideligheder, anbefales det ikke at blande det med andre lægemidler inden infusion.

Dette lægemiddel er kun til éngangsbrug.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er ansvaret for i-brug-opbevaringstid og opbevaringsbetingelser forud for anvendelse brugerens og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8°C, medmindre rekonstitution/fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Rekonstitution/fortynding skal foretages under aseptiske forhold. Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og uden partikler.

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