

VIÐAUKI III

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS, ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Athugið: Þessi útgáfa af samantekt á eiginleikum lyfs, áletrunum og fylgiseðli er sú sem var í gildi þegar Framkvæmdastjórn Evrópusambandsins tók ákvörðun sína.

Eftir að Framkvæmdastjórn Evrópusambandsins tók ákvörðun sína munu lyfjafirvöld aðildarlandanna, í samráði við lyfjafirvöld í viðmiðunarlandinu (reference Member State), uppfæra upplýsingar um lyfið eftir þörfum. Því er ekki öruggt að þessi útgáfa af samantekt á eiginleikum lyfs, áletrunum og fylgiseðli sé sú sem nú er í gildi.

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 150 mg hörð hylki

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg flúkónazól.

Hjálparefni: hvert hart hylki inniheldur 149,12 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

150 mg hörðu gelatínhylkin eru blágræn með blágrænni hettu, með áletruðu „Pfizer“ og „FLU-150“ með svörtu bleki. Hylkin eru nr. 1.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sveppasýkinga hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1):

- Bráðra candidasýkinga í fæðingarvegi þegar staðbundin meðferð á ekki við.
- Húfubólgu (candidal balanitis) þegar staðbundin meðferð á ekki við.

Meðferð má hefja áður en niðurstöður ræktana og annarra rannsókna liggja fyrir. Hins vegar skal breyta sýklalyfjameðferð í samræmi við niðurstöður þegar þær liggja fyrir.

Hafa ber í huga opinberar leiðbeiningar um rétta notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Stakur 150 mg skammtur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Sé nýrnastarfsemi ekki skert á að gefa venjulega ráðlagða skammta.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:

Flúkónazól skilst að mestu leyti óumbreytt út í þvagi. Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem einungis er um stakskammtsmeðferð að ræða.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og því ætti að gæta varúðar við notkun flúkónazól hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Öryggi og virkni notkunar lyfsins gegn candidasýkingum í kynfærum hjá börnum hafa ekki verið metin. Fyrirliggjandi gögnum vegna annarrar notkunar hjá börnum er lýst í kafla 4.8. Ef áriðandi er að meðhöndla unglinga (frá 12 til 17 ára) ætti að nota sömu skammta og fyrir fullorðna.

Lyfjagjöf

Hylkin á að gleypa heil, óháð máltíðum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, skyldum azólsamböndum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).

Ekki má meðhöndla sjúklinga með terfenadíni samtímis fjölskammtameðferð með Diflucan í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við fjölskammtameðferð. Samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 ensímsins, svo sem cisapríð, astemizól, pímozíð og kinidín og erytrómýcín er frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nýru

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Lifur og gall

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

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazól stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegri lifrarskemmda. Upplýsa skal sjúkling um einkenni sem benda til alvarlegra áhrifa á lifur (mikilvæg eru þróttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal flúkónazól meðferð tafarlaust og hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu QT-bils á hjartarafriti. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bili og „*Torsades de Pointes*“ hjá sjúklingum sem fá Diflucan. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á saltjafnvægi og samtímis notkun annarra lyfja sem gætu hafa haft áhrif.

Gæta skal varúðar við gjöf Diflucan hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ekki má gefa samtímis önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Halofantrín

Sýnt hefur verið fram á að halofantrín í ráðlögðum skömmtum lengir QTc-bil og er umbrotið af CYP3A4. Því er ekki mælt með samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns (sjá kafla 4.5).

Húðviðbrögð

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

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmi (sjá kafla 4.3).

Cýtókróm P450

Flúkónazól er öflugur CYP2C9 hemill og meðalöflugur CYP3A4 hemill. Flúkónazól hamlar einnig CYP2C19. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Diflucan samtímis lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan glugga og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Terfenadín

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

Hjálparefni

Hylkin innihalda laktósa einhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja er frábending

Císapríð: Greint hefur verið frá aukaverkunum á hjarta, þar á meðal „Torsades de pointes“ hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samtímis císapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samtímis císapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jök marktækt plasmabéttni císapríðs og lengdi á QTc-bil. Ekki má nota flúkónazól samtímis císapríði (sjá kafla 4.3).

Terfenadín: Vegna þess að greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum (dysrhythmias) í kjölfar lengingar á QTc bili hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með sveppalyfi af flokki azóla samtímis terfenadíni, hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annari rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli einu sinni á sólarhring kom í ljós að daglegir flúkónazól skammtar sem eru 400 mg eða stærri auka verulega þéttni terfenadíns í plasma þegar lyfin eru tekin samtímis. Ekki má nota flúkónazól í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri samtímis terfenadíni (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samtímis flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizól: Samtímis meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Sú aukning plasmabéttni astemizóls sem af henni leiðir getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes“. Ekki má nota flúkónazól samtímis astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og pímózíði valdið hömlun á umbroti pímózíðs. Aukning á plasmabéttni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes“. Ekki má nota flúkónazól samtímis pímózíði (sjá kafla 4.3).

Kinidín: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og kinidíni valdið hömlun á umbroti kinidíns. Notkun kinidíns hefur verið tengd lengingu á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „*Torsades de Pointes*.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis kinidíni (sjá kafla 4.3).

Erytrómýcín: Við samtímis notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „*Torsades de Pointes*“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má nota flúkónazól samtímis erytrómýcín (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samtímis notkun eftirfarandi lyfja

Halofantrín: Flúkónazól getur aukið plasmabéttni halofantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4. Samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns getur aukið hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „*Torsades de Pointes*“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Forðast skal samtímis notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaáðlögunar

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

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

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

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur hemill cytókróm P450 (CYP) ísóensímans 2C9 og miðlungi öflugur hemill ísóensímans CYP3A4. Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar og nefndar eru hér fyrir neðan, er hættu á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 við samtímis gjöf með flúkónazóli. Því skal gæta varúðar og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga. Vegna langs helmingunartíma flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

Alfentaníl: Við samtímis meðferð með flúkónazóli (400 mg) og alfentaníli í bláæð (20 µg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC₁₀ fyrir alfentaníl tvöfalt, sennilega vegna hömlunar flúkónazóls á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

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

Amfótericín B: Við samtímis notkun flúkónazóls og amfótericíns B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum komu fram eftirfarandi niðurstöður: lítil samleggjandi verkun á sveppasýkingu við altæka (systemic) sýkingu með *C. Albicans*, engin milliverkun við innankúpusýkingu með *Cryptococcus neoformans* og andverkun milli þessara tveggja lyfja við altæka sýkingu með *A. fumigatus*. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Segavarnarlyf: Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samtímis warfaríni. Við samtímis meðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrómbíntími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbroti warfaríns af völdum CYP2C9. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá

sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarín-gerð samtímis flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að minnka warfarín skammta.

Benzódiazepín (stuttverkandi), þ.e. mízazolám, tríazolám: Eftir gjöf mízazoláms til inntöku, olli flúkónazól töluverðri aukningu á þéttni mízazoláms ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg og mízazoláms 7,5 mg jók AUC fyrir mízazolám 3,7-falt og helmingunartíma 2,2-falt. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg á sólarhring og tríazoláms 0,25 mg jók AUC fyrir tríazolám 4,4-falt og helmingunartíma 2,3-falt. Við samtímis meðferð með flúkónazóli hafa sést aukin og lengd áhrif af tríazolámi. Ef samtímis meðferð með benzódiazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzódiazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

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

Kalsíumgangablokkar: Sumir díhýdrópýridín kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, amlódipín, verapamíl og felódipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið altæka útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirliti með aukaverkunum.

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

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

Fentanýl: Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum fentanýlleitrunar sem hugsanlega stafaði af milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Hjá heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga fentanýlskammta.

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

Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus):

Ciklósporín: Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC ciklósporíns. Við samtímis meðferð með flúkónazóli 200 mg á sólarhring og ciklósporíni (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir ciklósporín 1,8 falt. Nota má lyfin samtímis ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttni ciklósporíns.

Everólímus: Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmáþéttni everólímus vegna hömlunar á CYP3A4.

Sírólímus: Flúkónazól eykur plasmáþéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbroti sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glýcópóteins. Nota má lyfin samtímis með því að aðlaga skammta af sírólímus, með tilliti til verkunar og þéttmælinga.

Takrólímus: Flúkónazól getur hugsanlega aukið sermisþéttni takrólímus eftir inntöku allt að 5-falt vegna hömlunar umbrots takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Engar marktækar breytingar hafa komið

fram á lyfjahvörfum ef takrólímus er gefið í bláæð. Hækkuð takrólímus þéttni tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, með tilliti til takrólímusþéttni.

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

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

Bólguþandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID): Við samhliða meðferð með flúkónazóli jókst C_{max} fyrir flúrbíprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbíprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íbúprófen], þegar flúkónazól var gefið samtímis óljósvirku (racemic) íbúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íbúprófens eingöngu.

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

Fenýtóín: Flúkónazól hamlar umbroti fenýtóíns um lifur. Við samtímis endurtekna gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóíni í bláæð jókst AUC₂₄ fyrir flúkónazól um 75% og C_{min} um 128%. Við samtímis meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóingildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóíns.

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

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

Sakvínavír: Flúkónazól eykur AUC fyrir sakvínavír um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar umbrots sakvínavírs í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og hömlunar P-glýcópóteins. Milliverkanir við sakvínavír/ritonavír hafa ekki verið rannsakaðar og gætu verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

Súlfónýlúreasambönd: Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur komið í ljós að flúkónazól eykur helmingunartíma súlfónýlúreasambanda til inntöku í sermi ef lyfin eru notuð samtímis (t.d. klórprópamíð, glíbenklamíð, glípizíð, tolbutamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

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

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

Vítamín A: Hjá einum sjúklingi sem fékk samtímis meðferð með all-trans-retinoic sýru (sýruformi A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má vítamín A og flúkónazól samtímis ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Vorikónazól (CYP2C9 og CYP3A4 hemill): Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið vorikónazól til inntöku (400 mg á 12 klst fresti í 1 sólarhring, síðan 200 mg á 12 klst fresti í 2,5 sólarhringa) og flúkónazól til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst fresti í 4 daga) jókst C_{max} fyrir vorikónazól að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC_{τ} fyrir vorikónazól jókst að meðaltali um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið gengið úr skugga um hve mikið þurfi að minnka skammta eða skammtatíðni vorikónazóls og flúkónazóls til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast vorikónazóli ef vorikónazól er notað strax á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín: Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns til inntöku um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samtímis. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdín-tengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdín-skömmtum.

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

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram á hormónaþéttni þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC fyrir etínýlestradíól um 40% og AUC fyrir levónorgestrel um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnatafna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Greint hefur verið frá fjölda fæðingargalla (þ.m.t. stutthöfuð, misvöxtur eyrna, ofvaxin fremri höfuðbeinamót (giant anterior fontanelle), bugða á lærlegg og samvaxin upphandlegsbein (radio-humeral synostosis) hjá börnum mæðra sem meðhöndlaðar voru við þekjumyglu í 3 mánuði eða lengur, með stórum flúkónazól skömmtum (400 – 800 mg/sólarhring). Tengsl flúkónazóls við þessi tilvik eru óljós.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki ætti að nota flúkónazól í hefðbundnum skömmtum eða í skemmri meðferð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki ætti að nota flúkónazól í stórum skömmtum og/eða í lengri meðferð á meðgöngu nema sjúklingurinn sé hugsanlega í lífshættu.

Brjóstgjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólki í þéttni sem er lægri en plasmáþéttni. Hægt er að halda brjóstgjöf áfram eftir stakan hefðbundinn 200 mg skammt af flúkónazóli eða minni. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazóli.

Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3)

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Diflucan á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Vara ætti sjúklinga við hættu á sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) meðan Diflucan er notað og ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu (>1/10) aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði og útbrot.

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

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi.
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þriglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun.
Geðræn vandamál		Svefnhöfgi, svefnleysi.	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl, breytingar á bragðskyni.	Skjálfti
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta			Torsade de pointes (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)

Meltingarfæri	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, ógleði.	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.	
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi alkalískis fosfatasa í blóði (sjá kafla 4.4).	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi bílírúbíns (sjá kafla 4.4).	Lifrabílan (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (sjá kafla 4.4).
Húð og undirhúð	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardrep í húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven-Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulosis) (sjá kafla 4.4), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlas
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, vanlíðan, slen, hiti.	

Börn

Mynstur og tíðni aukaverkana og afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, að undanskilinni notkun lyfsins gegn candidasýkingum í kynfærum hjá börnum, eru sambærilegar tíðni aukaverkana hjá fullorðnum.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnun með Diflucan og samtímis hefur verið greint frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisýki.

Við ofskömmtnun getur verið nægilegt að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolon ef nauðsyn krefur).

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

ATC-flokkun

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf, tríazólafleiður. ATC-flokkur: J02AC01.

Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Helsti verkunarháttur þess er hindrun afmetýleringar 14-alfa-lanósteróls af völdum cýtókróm P-450 hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun ergósteróls hjá sveppum. Tengsl eru milli uppsöfnunar 14-alfa-metýlsteróla og taps ergósteróls úr frumhimnu sveppa og getur þetta verið ástæðan fyrir sveppaeyðandi virkni flúkónazóls. Sýnt hefur verið fram á að flúkónazól er sértækara fyrir cýtókróm P-450 ensím hjá sveppum en í mismunandi cýtókróm P-450 ensímkerfum hjá spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazól daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá karlmönnum né steráþéttni hjá konum á barneignaraldri. 200 mg til 400 mg af flúkónazól á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyírín sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazól hafa ekki áhrif á umbrot þess.

Næmi *in vitro*

In vitro sýnir flúkónazól sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum tegundum *Candida* (þ.m.t. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi mjög breytilegt og *C. krusei* er ónæmur gegn flúkónazóli.

Flúkónazól er einnig virkt *in vitro* gegn *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* ásamt landlægu myglusveppunum *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í dýratilraunum hafa sést tengsl milli MIC gilda og virkni gegn tilraunasýkingum með *Candida* tegundum. Í klínískum rannsóknum hefur sést nánast 1:1 línulegt samband milli AUC og skammts af flúkónazóli. Einnig er beint en ófullkomið samband milli AUC eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar sveppasýkingar í munni og í minna mæli sveppasýkingar í blóði við meðhöndlun. Af svipuðum ástæðum er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa hátt MIC fyrir flúkónazól.

Leið(ir) til ónæmis

Candida tegundir hafa þróað með sér nokkrar leiðir til ónæmis gegn azól sveppalyfjum. Þekkt er að sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri af þessum leiðum hafa háan lágmarks heftistyrk (minimum inhibitory concentrations; MIC) flúkónazóls, sem hefur neikvæð áhrif á virkni *in vivo* og klínískt.

Tilkynnt hefur verið um ofanáýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft eru ekki næmar gegn flúkónazóli (t.d. *Candida krusei*). Í slíkum tilfellum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

Viðmið (samkvæmt EUCAST)

Á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif, næmi *in vitro* og klíníska svörun hefur Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum – Undirnefnd um næmispróf á sveppum (EUCAST-AFST; European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ákvarðað viðmið fyrir flúkónazól fyrir *Candida* tegundir (EUCAST skýrsla um flúkónazól (2007)-útgáfa 2). Þeim hefur svo verið skipt í tegundaósertæk viðmið, sem hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda, og tegundasértæk viðmið fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Viðmiðin eru sýnd í töflunni hér að neðan:

Sveppalyf	Tegundasértæk viðmið (S≤/R>)					Tegundaósertæk viðmið ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	ÓU	--	2/4	2/4	2/4

S = Næmar, R = Ónæmar

A = Tegundaósertæk viðmið hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreind sértæk viðmið.

-- = Ekki er mælt með næmisprófun, þar sem tegundin hentar ekki til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

ÓU = Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort tegundin hentar til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

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

Hámarksþéttni í plasma næst eftir 0,5 – 1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmabéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Stöðug plasmabéttni næst að 90% eftir töku eins skammts daglega í 4 – 5 daga. Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta sólarhring) sem er tvöfaldur venjulegur sólarhringsskammtur næst plasmabéttni sem er um 90% af stöðugri plasmabéttni á öðrum degi.

Dreifing

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

Flúkónazól dreifist vel um alla líkamsvökva sem rannsakaðir hafa verið. Þéttni flúkónazóls í munnvatni og hráka er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er þéttni flúkónazóls í heila-mænuvökva um 80% af plasmabéttni.

Í hornlagi húðar, yfir- og undirhúðar og í svita næst há þéttni flúkónazóls, sem er hærri en þéttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni flúkónazóls eftir 12 daga 73 µg/g og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var þéttin enn 5,8 µg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var þéttni flúkónazóls í hornlagi húðar 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var þéttin enn 7,1 µg/g.

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

Umbrot

Flúkónazól er aðeins brotið niður að litlu leyti. Aðeins 11% af geislavirkum skammti eru skilin út í þvagi í breyttu formi. Flúkónazól er sértækur hemill ísóensímanna CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19.

Útskilnaður

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klukkustundir. Lyfið skilst að mestu út um nýru og skilst um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

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

Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 20 ml/mín) var helmingunartími aukinn úr 30 í 98 klukkustundir. Af þeim sökum er nauðsynlegt að minnka skammta. Hægt er að fjarlægja flúkónazól með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klukkustundir hafa u.þ.b. 50% af flúkónazóli verið fjarlægð úr blóðinu.

Lyfjahvörf hjá börnum

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

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

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

Lyfjahvörf hjá öldruðum:

Rannsókn var gerð á lyfjahvörfum hjá 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu samtímis þvagræsilyf. C_{max} var 1,54 µg/ml og náðist 1,3 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Meðalgildi AUC var $76,4 \pm 20,3$ µg•klst/ml, og meðallengd helmingunartíma var 46,2 klukkustundir. Þessi lyfjahvarfagildi eru hærri en hliðstæð gildi hjá heilbrigðum ungum karlkyns sjálfboðaliðum. Samtímis gjöf þvagræsilyfja olli ekki marktækum breytingum á AUC eða C_{max} . Að auki voru gildi fyrir úthreinsun kreatínins (74 ml/mín), hlutfall lyfsins sem skildist óbreytt út í þvagi (0-24 klukkustundir, 22%) og mat á úthreinsun flúkónazóls um nýru (0,124 ml/mín/kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Þannig virtist breytt meðhöndlun flúkónazóls hjá öldruðum tengjast minni nýrnastarfsemi hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í forklínískum rannsóknum sáust aðeins við útsetningu sem var talin vera það mikið umfram þá útsetningu sem gera má ráð fyrir hjá mönnum að hún hefði ekki þýðingu fyrir klíniska notkun.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum, sem fengu skammta sem námu 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag í inntöku í 24 mánuði (u.þ.b. 2 - 7 faldur sá skammtur sem mælt er með notkun á handa mönnum). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlrottum sem höfðu verið meðhöndlaðar með 5 og 10 mg/kg/dag.

Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- og kvenrotta sem gefnir voru 5, 10 eða 20 mg/kg skammtar daglega með inntöku eða 5, 25 eða 75 mg/kg skammtar daglega í æð. Engin áhrif sást á fóstur við 5 eða 10 mg/kg skammta; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fjölgun rifbeina, víkkun nýraskjóðu) og seinkun beinmyndunar sást við 25 and 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg var fósturdauði hjá rottum aukinn og meðal vansköpunar voru bugðótt rifbein, klofinn gómur og óeðlileg beinmyndun í höfði og andliti. Lítilleg seinkun á goti sást við 20 mg/kg skammta til inntöku og hjá nokkrum mæðrum, sem fengu 20 mg/kg eða 40 mg/kg skammta í æð varð got erfitt eða dróst á langinn. Gottruflanirnar endurspegluðust í dálítilli fjölgun unga, sem fæddust dauðir og fækkun á fjölda nýfæddra unga sem lifðu eftir að þessir skammtar höfðu verið notaðir. Áhrifin á fæðingar hjá rottum eru í samræmi við tegundaserhæfða östrógenlækkandi eiginleika sem stórir skammtar af flúkónazóli hafa í för með sér. Hliðstæðar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum sem fengið hafa flúkónazól. (Sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíum sterat
Natríumlárylsúlfat.

Hylki:

Gelatin
Títantvíoxíð (E171)
Patent blátt V (E131)

Prentblek:

Shellac (gljálakk), svart járnnoxíð, N-bútýlalkóhól, vatnsfrítt alkóhól, hreinsað vatn, própýlenglýkól, metýleraður iðnaðarspíri, ísoprópýlalkóhól, sterk ammóníaklausn, kalíum hýdroxíð.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

150 mg hylki: gegnsæjar PVC þynnupakkningar eða hvítar ógegnisæjar PVC/PVDC þynnupakkningar með álþynnu.

Hver pakkning inniheldur 1 hart hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 50 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 100 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 150 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 200 mg hörð hylki
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg flúkónazól
Hjálparefni: hvert hart hylki inniheldur 49,70 mg laktósaeinhýdrat.

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg flúkónazól
Hjálparefni: hvert hart hylki inniheldur 99,41 mg laktósaeinhýdrat.

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg flúkónazól
Hjálparefni: hvert hart hylki inniheldur 149,12 mg laktósaeinhýdrat.

Hvert hart hylki inniheldur 200 mg flúkónazól
Hjálparefni: hvert hart hylki inniheldur 198,82 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

50 mg hörðu gelatínhylkin eru hvít með blágrænni hettu, með áletruðu „Pfizer“ og „FLU-50“ með svörtu bleki. Hylkin eru nr. 4.

100 mg hörðu gelatínhylkin eru hvít með blárri hettu, með áletruðu „Pfizer“ og „FLU-100“ með svörtu bleki. Hylkin eru nr. 2.

150 mg hörðu gelatínhylkin eru blágræn með blágrænni hettu, með áletruðu „Pfizer“ og „FLU-150“ með svörtu bleki. Hylkin eru nr. 1.

200 mg hörðu gelatínhylkin eru hvít með rauðblárri hettu, með áletruðu „Pfizer“ og „FLU-200“ með svörtu bleki. Hylkin eru nr. 0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sveppasýkinga (sjá kafla 5.1).

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) (sjá kafla 4.4).
- Ífarandi candidasýkinga.
- Candidasýkinga í slímhúðum, þar með taldar candidasýkingar í munni og koki, candidasýkinga í vélinda, candida í þvagi og langvinnra candidasýkinga í slímhúð og húð.

- Langvinnra rýrandi (atrophic) candidasýkinga í munni (sár af völdum gervitanna) ef tannhirðu og staðbundinni meðferð er áfátt.
- Bráðra eða endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi, þegar staðbundin meðferð er ekki viðeigandi.
- Húfubólgu (candidal balanitis), þegar staðbundin meðferð er ekki viðeigandi.
- Húðsveppasýkinga (dermatomycosis), þar á meðal fótisvepp (*tinea pedis*), búksvepp (*tinea corporis*), klofsvepp (*tinea cruris*), litbrigðamyglu (*tinea versicolor*) og candidasýkinga í húð þegar altækrar meðferðar er þörf.
- Naglsveppa (*tinea unguinum*) og kartnagla (*onychomycosis*) þegar önnur meðferð hentar ekki.

Diflucan er ætlað til fyrirbyggingar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Endurvakningu mengisbólguþýkinga af völdum sætummyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Endurteknar candidasýkingu í munni og koki eða í vélinda hjá sjúklingum með alnæmi sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Til að draga úr tíðni endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi (4 eða fleiri tilvik á ári).
- Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvinna dauðkyrningafæð (svo sem sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fá krabbameinslyfjameðferð og sjúklingum sem fá stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1)).

Diflucan er ætlað til eftirtalinnar notkunar hjá nýburum, ungbörnum, smábörnum, börnum og unglíngum frá 0 til 17 ára:

Diflucan er notað til meðhöndlunar candidasýkinga í slímhúðum (í munni og koki eða í vélinda), ífarandi candidasýkinga og sætummyglusýkinga og sem fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum. Diflucan má nota sem viðhaldsmeðferð til að koma í veg fyrir endurvakningu mengisbólguþýkinga af völdum sætummyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðferð má hefja áður en niðurstöður ræktana og annarra rannsókna liggja fyrir. Hins vegar skal breyta sýklalyfjameðferð í samræmi við niðurstöður þegar þær liggja fyrir.

Hafa ber í huga opinberar leiðbeiningar um rétta notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtastærð á að ákvarða með hliðsjón af eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Meðhöndlun sýkinga sem þurfa fjölskammta meðferð skal haldið áfram þar til klínísk einkenni eða niðurstöður úr rannsóknum sýna að virk sveppasýking sé ekki lengur fyrir hendi. Of stutt meðferð getur leitt til endurvakningar virkrar sýkingar.

Fullorðnir

Ábendingar		Skammtar	Meðferðarlengd
Sætumygla	- Meðhöndlun mengisbólgu af völdum sætumyglu.	Hleðsluskammtur: 400 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 200 mg til 400 mg á dag	Yfirleitt a.m.k. 6 til 8 vikur. Við lífshættulegaum sýkingum er hægt að auka dagskammt í 800 mg
	- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu sýkinga af völdum sætumyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.	200 mg á dag	Ótímabundið í skömmtunum 200 mg á dag
Pekjumygla		200 mg til 400 mg	11 mánuðir og allt að 24 mánuðum eða lengur, mismunandi eftir sjúklingum. Íhuga má að gefa 800 mg á dag við sumum sýkingum, einkum sýkingum í heilahimnu.
Ífarandi candidasýkingar		Hleðsluskammtur: 800 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 400 mg á dag	Almennt er ráðlagt að meðhöndla candidablóðsýkingar í 2 vikur eftir að fyrstu neikvæðu niðurstöður fást úr blóðræktun og merki og einkenni sem rekja má til candidablóðsýkinga hverfa.

Candidasýkingar í slímhúðum	- Candidasýkingar í munni og koki	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	7 til 21 dagar (þar til candidasýking í munni og koki byrjar að ganga til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candidasýkingar í vélinda	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	14 til 30 dagar (þar til candidasýking í vélinda hefur gengið til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candida í þvagi	200 mg til 400 mg á dag	7 til 21 dagar. Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Langvinnar rýrandi (atrophic) candidasýkingar	50 mg á dag	14 dagar
	- Langvinnar candidasýkingar í slímhúð og húð	50 mg til 100 mg á dag	Allt að 28 dagar. Lengri meðhöndlun ræðst bæði af alvarleika sýkingar eða undirliggjandi ónæmisskerðingar og tegund sýkingar.
Fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum candidasýkingum í slímhúðum hjá HIV-sýktum sjúklingum í mikill hættu á endursýkingu	- Candidasýkingar í munni og koki	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
	- Candidasýkingar í vélinda	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
Candidasýkingar í kynfærum	- Bráð candidasýking í fæðingarvegi - Húfubólga (candidal balanitis)	150 mg	Stakur skammtur
	- Meðhöndlun og fyrirbygging endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi (4 eða fleiri tilvik á ári)	150 mg þriðja hvern dag, samtals 3 skammtar (dagur 1, 4 og 7) fylgt eftir af 150 mg viðhaldsskammti einu sinni í viku	Viðhaldsskammtur: 6 mánuðir.

Húðsveppasýkingar	- Fótsveppur (<i>tinea pedis</i>) - Búksveppur (<i>tinea corporis</i>) - Klofsveppur (<i>tinea cruris</i>) - <i>Candidasýkingar</i>	150 mg einu sinni í viku eða 50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur, fótsveppur getur þurft að meðhöndla í allt að 6 vikur.
	- Litbrigðamygla (<i>tinea versicolor</i>)	300 mg til 400 mg einu sinni í viku	1 til 3 vikur.
		50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur
	- Naglsveppir (<i>tinea unguinum</i>) (<i>kartneglur</i> (<i>onychomycosis</i>))	150 mg einu sinni í viku	Halda á meðferð áfram þar til sýkta nöglin er horfin (ósýkt nöggl kemur í hennar stað). Endurvöxtur nagla á fingrum tekur yfirleitt 3 til 6 mánuði og endurvöxtur nagla á tám tekur yfirleitt 6 til 12 mánuði. Vaxtarhraði getur þó verið breytilegur milli einstaklinga og eftir aldri. Neglur eru oft afmyndaðar eftir velheppnaða meðhöndlun langvinnra sýkinga.
Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum <u>hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð</u>		200 mg til 400 mg	Meðferð ætti að hefjast nokkrum dögum áður en búist er við að vart verði við daufkyrningafæð og halda áfram í 7 daga eftir að hún batnar, eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 1000 frumur í mm ³ .

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Breyta á skömmtun með tilliti til nýrnastarfsemi (sjá *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem einungis er um stakskammtsmeðferð að ræða. Sjúklingum (þar með talin börn) með skerta nýrnastarfsemi, sem eiga að fá fjölskammtameðferð með flúkónazól, á í upphafi að gefa 50 mg til 400 mg hleðsluskammt, samkvæmt ráðlögðum dagskömmtum fyrir viðkomandi ábendingu. Í kjölfar hleðsluskammts skal byggja sólarhringsskammt (háð ábendingu) á eftirfarandi töflu:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Hlutfall ráðlagðs skammts
> 50	100%
≤ 50 (ekki himnuskilun)	50%
Regluleg himnuskilun	100% eftir hverja himnuskilun.

Sjúklingar í reglulegri skilun ættu að fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja skilun, á öðrum dögum ættu þeir að fá minnkaða skammta, með tilliti til kreatínín úthreinsunar.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og því ætti að gæta varúðar við notkun flúkónazól hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á sólarhring.

Eins og við á um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum fer lengd meðferðar eftir klínískri og sveppafræðilegri svörun. Diflucan er gefið í einum skammti á dag.

Sjá kaflann: *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* varðandi skammta handa börnum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir börn sem oft sýna nýrnavanþroska sjá „Nýburar (0 til 27 daga)“ hér á eftir).

Ungbörn, smábörn og börn (frá 28 daga til 11 ára):

Ábendingar	Skammtar	Leiðbeiningar
- Candidasýkingar í slímhúðum	Upphafsskammtur: 6 mg/kg Viðhaldsskammtur: 3 mg/kg á dag	Nota má upphafsskammt á fyrsta degi til að ná stöðugri blóðþéttni fyrir
- Ífarandi candidasýkingar - Mengisbólga af völdum sætumyglu	Skammtur: 6 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu á mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar	Skammtur: 6 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Fyrirbygging candidasýkinga hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi	Skammtur: 3 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir því hve mikil og langvarandi áunna daufkyrningafæðin er (sjá skammta fyrir fullorðna)

Unglingar (frá 12 til 17 ára):

Sá sem ávísar lyfinu þarf að meta hvort réttara sé að miða skömmtun við fullorðna eða börn, eftir þyngd og kynþroska sjúklingsins. Klínískar niðurstöður benda til þess að úthreinsun flúkónazóls sé hraðari hjá börnum en fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum gefa sambærilega altæka útsetningu og 3, 6 og 12 mg/kg skammtar hjá börnum.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um öryggi og virkni lyfsins við notkun gegn candidasýkingum á kynfærum hjá börnum. Fyrirliggjandi öryggisupplýsingum vegna annarrar notkunar hjá börnum er lýst í kafla 4.8. Ef meðferð við candidasýkingum á kynfærum er áriðandi hjá unglíngum (12 til 17 ára) ættu skammtar að vera eins og hjá fullorðnum.

Nýburar (0 til 27 daga):

Útskilnaður flúkónazóls er hægur hjá nýburum. Fáar lyfjahvarfaniðurstöður styðja þessa skömmtun hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtar	Leiðbeiningar
Nýburar (0 til 14 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 72 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 72 klukkustunda fresti.
Nýburar (frá 15 til 27 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 48 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 48 klukkustunda fresti.

Lyfjagjöf

Gefa má Diflucan annaðhvort til inntöku eða sem innrennsli í bláæð og er íkomuleiðin háð klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki þarf að breyta skammtastærðum þegar skipt er frá lyfjagjöf í bláæð yfir í inntöku, eða öfugt.

Hylkin á að gleypa heil, óháð máltíðum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, skyldum azólsamböndum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).

Ekki má meðhöndla sjúklinga með terfenadíni samtímis fjölskammtameðferð með Diflucan í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við fjölskammtameðferð. Samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 ensímsins, svo sem cisapríð, astemizól, pímozíð og kinidín og erytrómýcínir frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Snoðsveppasýking (*tinea capitis*)

Meðhöndlun snoðsveppasýkingar í hörundi eða hári (*tinea capitis*) með flúkónazóli hefur verið rannsökuð hjá börnum. Lyfið reyndist ekki vera betra en griseofulvin og var árangurshlutfall undir 20%. Því ætti ekki að nota Diflucan til að meðhöndla snoðsveppasýkingu í hörundi eða hári.

Sætumygla (*cryptococcosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á sætumyglu á öðrum stöðum (t.d. lungum og sætumyglu í húð) og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Djúpar landlægar sveppasýkingar

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á öðrum tegundum landlægra sveppasýkinga eins og *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis* og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Nýru

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Lifur og gall

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

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

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazól stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegru lifrarskemmda. Upplýsa skal sjúkling um einkenni sem benda til alvarlegra áhrifa á lifur (mikilvæg eru þröttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal flúkónazól meðferð tafarlaust og hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu QT-bils á hjartarafriti. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bili og „*Torsades de Pointes*“ hjá sjúklingum sem fá Diflucan. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á saltjafnvægi og samtímis notkun annarra lyfja sem gætu hafa haft áhrif.

Gæta skal varúðar við gjöf Diflucan hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ekki má gefa samtímis önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Halofantrín

Sýnt hefur verið fram á að halofantrín í ráðlögðum skömmtum lengir QTc-bil og er umbrotið af CYP3A4. Því er ekki mælt með samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns (sjá kafla 4.5).

Húðviðbrögð

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

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðafnæmi (sjá kafla 4.3).

Cýtókróm P450

Flúkónazól er öflugur CYP2C9 hemill og meðalöflugur CYP3A4 hemill. Flúkónazól hamlar einnig CYP2C19. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Diflucan samtímis lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan glugga og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Terfenadín

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

Hjálparefni

Hylkin innihalda laktósa einhýdrat. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja er frábending

Cisapríð: Greint hefur verið frá aukaverkunum á hjarta, þar á meðal „*Torsades de pointes*“ hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samtímis cisapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samtímis cisapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jók marktækt plasmabættni cisapríðs og lengdi á QTc-bil. Ekki má nota flúkónazól samtímis cisapríði (sjá kafla 4.3).

Terfenadín: Vegna þess að greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum (dysrhythmias) í kjölfar lengingar á QTc bili hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með sveppalyfi af flokki azóla samtímis terfenadíni, hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annarri rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli einu sinni á sólarhring kom í ljós að daglegir flúkónazól skammtar sem eru 400 mg eða stærri auka verulega þéttni terfenadíns í plasma þegar lyfin eru tekin samtímis. Ekki má nota flúkónazól í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri samtímis terfenadíni (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samtímis flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizól: Samtímis meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Sú aukning plasmabéttni astemizóls sem af henni leiðir getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes“. Ekki má nota flúkónazól samtímis astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og pímózíði valdið hömlun á umbroti pímózíðs. Aukning á plasmabéttni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis pímózíði (sjá kafla 4.3).

Kinidín: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og kinidíni valdið hömlun á umbroti kinidíns. Notkun kinidíns hefur verið tengd lengingu á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis kinidíni (sjá kafla 4.3).

Erytrómýcín: Við samtímis notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hætta á eiturvefingun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má nota flúkónazól samtímis erytrómýcín (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samtímis notkun eftirfarandi lyfja

Halofantrín: Flúkónazól getur aukið plasmabéttni halofantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4. Samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns getur aukið hættu á eiturvefingun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Forðast skal samtímis notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaáðlögunar

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

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

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

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur hemill cýtókróm P450 (CYP) ísóensímans 2C9 og miðlungi öflugur hemill ísóensímans CYP3A4. Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar og nefndar eru hér fyrir neðan er hætta á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 við samtímis gjöf með flúkónazóli. Því skal gæta varúðar og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga. Vegna langs helmingunartíma

flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

Alfentaníl: Við samtímis meðferð með flúkónazóli (400 mg) og alfentaníli í bláæð (20 µg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC₁₀ fyrir alfentaníl tvöfalt, sennilega vegna hömlunar flúkónazóls á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

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

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

Segavarnarlyf: Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samtímis warfaríni. Við samtímis meðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrómbíntími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbroti warfaríns af völdum CYP2C9. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarín-gerð samtímis flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að minnka warfarín skammta.

Benzodíazepín (stuttverkandi), þ.e. mídazólám, tríazólám: Eftir gjöf mídazóláms til inntöku, olli flúkónazól töluverðri aukningu á þéttni mídazóláms ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg og mídazóláms 7,5 mg jók AUC fyrir mídazólám 3,7-falt og helmingunartíma 2,2-falt. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg á sólarhring og tríazóláms 0,25 mg jók AUC fyrir tríazólám 4,4-falt og helmingunartíma 2,3-falt. Við samtímis meðferð með flúkónazóli hafa sést aukin og lengd áhrif af tríazólami. Ef samtímis meðferð með benzodíazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzodíazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

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

Kalsíumgangablokkar: Sumir díhýdrópýridín kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, amlódipín, verapamíl og felódipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið altæka útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirliti með aukaverkunum.

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

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

Fentanýl: Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum fentanýleitrunar sem hugsanlega stafaði af milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Hjá heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga fentanýlskammta.

HMG-CoA redúktasahemlar: Aukin hættta er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu við samtímis notkun flúkónazóls og HMG-CoA redúktasahemla, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, þar með talið atorvastatín og simvastatín, eða fyrir tilstilli CYP2C9, þar með talið flúvastatín. Ef samtímis meðferð er nauðsynleg, skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til einkenna vöðvakvilla og rákvöðvalýsu og fylgjast vel með kreatínínkínasa gildum. Hættta skal meðferð með HMG-CoA redúktasahemlum ef fram kemur marktæk aukning á kreatínínkínasa, eða grunur eða staðfest vitneskja er um vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus):

Ciklósporín: Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC ciklósporíns. Við samtímis meðferð með flúkónazóli 200 mg á sólarhring og ciklósporíni (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir ciklósporín 1,8 falt. Nota má lyfin samtímis ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttni ciklósporíns.

Everólímus: Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmabéttni everólímus vegna hömlunar á CYP3A4.

Sírólímus: Flúkónazól eykur plasmabéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbroti sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glycópóteins. Nota má lyfin samtímis með því að aðlaga skammta af sírólímus, með tilliti til verkunar og þéttnimælinga.

Takrólímus: Flúkónazól getur hugsanlega aukið sermisþéttni takrólímus eftir inntöku allt að 5-falt vegna hömlunar umbrots takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Engar marktækar breytingar hafa komið fram á lyfjahvörfum ef takrólímus er gefið í bláæð. Hækkað takrólímus-innihald tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, með tilliti til takrólímusþéttni.

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

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

Bólguþandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID): Við samhliða meðferð með flúkónazóli jókst C_{max} fyrir flúrbíprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbíprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íþúprófen], þegar flúkónazól var gefið samtímis óljósvirku (racemic) íþúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íþúprófens eingöngu.

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

Fenýtóín: Flúkónazól hamlar umbroti fenýtóíns um lifur. Við samtímis endurtekna gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóíni í bláæð jókst AUC_{24} fyrir flúkónazól um 75% og C_{min} um 128%. Við samtímis meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóíngildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóíns.

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

Rífabútín: Flúkónazól eykur þéttni rífabútíns í sermi, sem leiðir til allt að 80% aukningar AUC rífabútíns. Greint hefur verið frá æðahjúpsbólgu (uveitis) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið

með flúkónazóli samtímis rífabútíni. Við samsetta meðferð er mælt með auknu eftirliti með eiturverkunum af völdum rífabútíns.

Sakvínavír: Flúkónazól eykur AUC fyrir sakvínavír um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar umbrots sakvínavírs í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og hömlunar P-glýcópóteins. Milliverkanir við sakvínavír/rítónavír hafa ekki verið rannsakaðar og gætu verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

Súlfónýlúreasambönd: Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur komið í ljós að flúkónazól eykur helmingunartíma súlfónýlúreasambanda til inntöku í sermi ef lyfin eru notuð samtímis (t.d. klórprópamíð, glíbenklamíð, glipizíð, tolbútamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

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

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

Vítamín A: Hjá einum sjúklingi sem fékk samtímis meðferð með all-trans-retinoic sýru (sýruformi A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má vítamín A og flúkónazól samtímis ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Vorikónazól (CYP2C9 og CYP3A4 hemill): Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið vorikónazól til inntöku (400 mg á 12 klst fresti í 1 sólarhring, síðan 200 mg á 12 klst fresti í 2,5 sólarhringa) og flúkónazól til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst fresti í 4 daga) jókst C_{max} fyrir vorikónazól að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC_{τ} fyrir vorikónazól jókst að meðaltali um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið gengið úr skugga um hve mikið þurfi að minnka skammta eða skammtatíðni vorikónazóls og flúkónazóls til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast vorikónazóli ef vorikónazól er notað strax á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín: Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns til inntöku um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samtímis. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdín-tengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdín-skömmtum.

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

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram á hormónabéttni þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC fyrir etinýlestradíól um 40% og AUC fyrir levónorgestrel um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Greint hefur verið frá fjölda fæðingargalla (þ.m.t. stutthöfuð, misvöxtur eyrna, ofvaxin fremri höfuðbeinamót (giant anterior fontanelle), bugða á lærlegg og samvaxin upphandlegsbein (radio-humeral synostosis) hjá börnum mæðra sem meðhöndlaðar voru við þekjumyglu í 3 mánuði eða lengur, með stórum flúkónazól skömmtum (400 – 800 mg/sólarhring). Tengsl flúkónazóls við þessi tilvik eru óljós.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki ætti að nota flúkónazól í hefðbundnum skömmtum eða í skemmri meðferð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki ætti að nota flúkónazól í stórum skömmtum og/eða í lengri meðferð á meðgöngu nema sjúklingurinn sé hugsanlega í lífshættu.

Brjóstgjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólki í þéttni sem er lægri en plasmaþéttni. Hægt er að halda brjóstgjöf áfram eftir stakan hefðbundinn 200 mg skammt af flúkónazól eða minni. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazól.

Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3)

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Diflucan á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Vara ætti sjúklinga við hættu á sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) meðan Diflucan er notað og ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu (>1/10) aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði og útbrot.

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

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi.
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þríglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun.
Geðræn vandamál		Svefnhöfgi, svefnleysi.	

Taugakerfi	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl, breytingar á bragðskyni.	Skjálfti
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta			Torsade de pointes (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)
Meltingarfæri	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, ógleði.	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.	
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi alkalísks fosfatasa í blóði (sjá kafla 4.4).	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi bílírúbíns (sjá kafla 4.4).	Lifrabílan (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (sjá kafla 4.4).
Húð og undirhúð	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardrep í húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven-Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulosis) (sjá kafla 4.4), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlos
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, vanlíðan, slen, hiti.	

Börn

Mynstur og tíðni aukaverkana og afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, að undanskilinni notkun lyfsins gegn candidasýkingum í kynfærum hjá börnum, eru sambærilegar tíðni aukaverkana hjá fullorðnum.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun með Diflucan og samtímis hefur verið greint frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisýki.

Við ofskömmun getur verið nægilegt að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolon ef nauðsyn krefur).

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

ATC-flokkun

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf, tríazolafleiður. ATC-flokkur: J02AC01

Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Helsti verkunarháttur þess er hindrun afmetýleringar 14-alfa-lanósteróls af völdum cýtókróm P-450 hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun ergósteróls hjá sveppum. Tengsl eru milli uppsöfnunar 14-alfa-metýlsteróla og taps ergósteróls úr frumuhimnu sveppa og getur þetta verið ástæðan fyrir sveppaeyðandi virkni flúkónazóls. Sýnt hefur verið fram á að flúkónazól er sértækara fyrir cýtókróm P-450 ensím hjá sveppum en í mismunandi cýtókróm P-450 ensímkerfum hjá spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazól daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá karlmönnum né sterapéttni hjá konum á barneignaraldri. 200 mg til 400 mg af flúkónazól á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfbóðaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyírín sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazól hafa ekki áhrif á umbrot þess.

Næmi *in vitro*

In vitro sýnir flúkónazól sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum tegundum *Candida* (þ.m.t. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi mjög breytilegt og *C. krusei* er ónæmur gegn flúkónazóli.

Flúkónazól er einnig virkt *in vitro* gegn *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* ásamt landlægu myglusveppunum *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í dýratilraunum hafa sést tengsl milli MIC gilda og virkni gegn tilraunasýkingum með *Candida* tegundum. Í klínískum rannsóknum hefur sést nánast 1:1 línulegt samband milli AUC og skammts af flúkónazóli. Einnig er beint en ófullkomið samband milli AUC eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar sveppasýkingar í munni og í minna mæli sveppasýkingar í blóði við meðhöndlun. Af svipuðum ástæðum er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa hátt MIC fyrir flúkónazól.

Leið(ir) til ónæmis

Candida tegundir hafa þróað með sér nokkrar leiðir til ónæmis gegn azól sveppalyfjum. Þekkt er að sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri af þessum leiðum hafa háan lágmarks heftistyrk (minimum inhibitory concentrations; MIC) flúkónazóls, sem hefur neikvæð áhrif á virkni *in vivo* og klínískt.

Tilkynnt hefur verið um ofanáýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft eru ekki næmar gegn flúkónazóli (t.d. *Candida krusei*). Í slíkum tilfellum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

Viðmið (samkvæmt EUCAST)

Á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif, næmi *in vitro* og klíníska svörun hefur Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum – Undirnefnd um næmispróf á sveppum (EUCAST-AFST; European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ákvarðað viðmið fyrir flúkónazól fyrir *Candida* tegundir (EUCAST skýrsla um flúkónazól (2007)-útgáfa 2). Þeim hefur svo verið skipt í tegundaósertæk viðmið, sem hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda, og

tegundasértæk viðmið fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Viðmiðin eru sýnd í töflunni hér að neðan:

Sveppalyf	Tegundasértæk viðmið (S</R>)					Tegundaósertæk viðmið ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	ÓU	--	2/4	2/4	2/4

S = Næmar, R = Ónæmar

A = Tegundaósertæk viðmið hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreind sértæk viðmið.

-- = Ekki er mælt með næmisprófun, þar sem tegundin hentar ekki til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

ÓU = Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort tegundin hentar til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

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

Hámarksþéttni í plasma næst eftir 0,5 – 1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmabéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Stöðug plasmabéttni næst að 90% eftir töku eins skammts daglega í 4-5 daga. Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta sólarhring) sem er tvöfaldur venjulegur sólarhringsskammtur næst plasmabéttni sem er um 90% af stöðugri plasmabéttni á öðrum degi.

Dreifing

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

Flúkónazól dreifist vel um alla líkamsvökva sem rannsakaðir hafa verið. Þéttni flúkónazóls í munnvatni og hráka er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er þéttni flúkónazóls í heila-mænuvökva um 80% af plasmabéttni.

Í hornlagi húðar, yfir- og undirhúð og í svita næst há þéttni flúkónazóls, sem er hærrí en þéttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni flúkónazóls eftir 12 daga 73 µg/g og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var þéttin enn 5,8 µg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var þéttni flúkónazóls í hornlagi húðar 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var þéttin enn 7,1 µg/g.

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

Umbrot

Flúkónazól er aðeins brotið niður að litlu leyti. Aðeins 11% af geislavirkum skammti eru skilin út í þvagi í breyttu formi. Flúkónazól er sértækur hemill ísóensímanna CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19.

Útskilnaður

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klukkustundir. Lyfið skilst að mestu út um nýru og skilst um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

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

Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 20 ml/mín) var helmingunartími aukinn úr 30 í 98 klukkustundir. Af þeim sökum er nauðsynlegt að minnka skammta. Hægt er að fjarlægja flúkónazól með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klukkustundir hafa u.þ.b. 50% af flúkónazóli verið fjarlægð úr blóðinu.

Lyfjahvörf hjá börnum

Lagt var mat á lyfjavarfaniðurstöður hjá 113 börnum í fimm rannsóknum; 2 stakskammta rannsóknum, 2 fjölskammta rannsóknum og 1 rannsókn hjá fyrirburum. Niðurstöður úr 1 rannsókn var ekki hægt að túlka vegna breytinga á samsetningu lyfsins á meðan á rannsókninni stóð. Frekari gögn voru einnig tiltæk úr rannsókn í tengslum við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt (compassionate use).

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

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

Lyfjahvörf hjá öldruðum

Rannsókn var gerð á lyfjahvörfum hjá 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu samtímis þvagræsilyf. C_{max} var 1,54 µg/ml og náðist 1,3 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Meðalgildi AUC var 76,4 + 20,3 µg•klst/ml, og meðallengd helmingunartíma var 46,2 klukkustundir. Þessi lyfjavarfagildi eru hærrí en hliðstæð gildi hjá heilbrigðum ungum karlkyns sjálfboðaliðum. Samtímis gjöf þvagræsilyfja olli ekki marktækum breytingum á AUC eða C_{max} . Að auki voru gildi fyrir úthreinsun kreatínins (74 ml/mín), hlutfall lyfsins sem skildist óbreytt út í þvagi (0-24 klukkustundir, 22%) og mat á úthreinsun flúkónazóls um nýru (0,124 ml/mín/kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Þannig virtist breytt meðhöndlun flúkónazóls hjá öldruðum tengjast minni nýrnastarfsemi hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í forklínískum rannsóknum sáust aðeins við útsetningu sem var talin vera það mikið umfram þá útsetningu sem gera má ráð fyrir hjá mönnum að hún hefði ekki þýðingu fyrir klíniska notkun.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum, sem fengu skammta sem námu 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag í inntöku í 24 mánuði (u.þ.b. 2 - 7 faldur sá skammtur sem mælt er

með notkun á handa mönnum). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlrottum sem höfðu verið meðhöndlaðar með 5 og 10 mg/kg/dag.

Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- og kvenrotta sem gefnir voru 5, 10 eða 20 mg/kg skammtar daglega með inntöku eða 5, 25 eða 75 mg/kg skammtar daglega í æð.

Engin áhrif sást á fóstur við 5 eða 10 mg/kg skammta; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fjölgun rifbeina, vikkun nýraskjóðu) og seinkun beinmyndunar sást við 25 and 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg var fósturdauði hjá rottum aukinn og meðal vansköpunar voru bugðótt rifbein, klofinn gómur og óeðlileg beinmyndun í höfði og andliti. Lítilleg seinkun á goti sást við 20 mg/kg skammta til inntöku og hjá nokkrum mæðrum, sem fengu 20 mg/kg eða 40 mg/kg skammta í æð varð got erfitt eða dróst á langinn. Gottruflanirnar endurspegluðust í dálítilli fjölgun unga, sem fæddust dauðir og fækkun á fjölda nýfæddra unga sem lifðu eftir að þessir skammtar höfðu verið notaðir. Áhrifin á fæðingar hjá rottum eru í samræmi við tegundasérhæfða östrógenlækkandi eiginleika sem stórir skammtar af flúkónazóli hafa í för með sér. Hliðstæðar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum sem fengið hafa flúkónazól. (Sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis:

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíum sterat
Natríumlárýlsúlfat.

Hylki:

50 mg hylki
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Patent blátt V (E131)

100 mg hylki
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Erýtrósín (E127)
Patent blátt V (E131)

150 mg hylki
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Patent blátt V (E131)

200 mg hylki
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Erýtrósín (E127)
Indígókarmin (E132)

Blek:

Shellac (gljálakk), svart járnnoxíð, N-bútýlalkóhól, vatnsfrítt alkóhól, hreinsað vatn, própýlenglýkól, metýleraður iðnaðarspíri, ísópropýlalkóhól, sterk ammóníaklausn, kalíum hýdroxíð.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 mg og 150 mg hylki: gegnsæjar PVC þynnupakkningar eða hvítar ógegnisæjar PVC/PVDC þynnupakkningar með álþynnu.

100 mg og 200 mg hylki: gegnsæjar PVC þynnupakkningar eða hvítar ógegnisæjar PVC þynnupakkningar með álþynnu.

Hver pakkning inniheldur 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eða 500 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 5 mg/ml mixtúra, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

1 ml af mixtúru, lausn inniheldur 5 mg flúkónazól.

Hjálparefni: 1 ml inniheldur 0,1334 g af súkrósa og 0,9635 g af glýseróli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær litlaus eða fölgul lausn, seigari en vatn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sveppasýkinga (sjá kafla 5.1).

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) (sjá kafla 4.4).
- Ífarandi candidasýkinga.
- Candidasýkinga í slímhúðum, þar með taldar candidasýkingar í munni og koki, candidasýkinga í vélinda, candida í þvagi og langvinnra candidasýkinga í slímhúð og húð.
- Langvinnra rýrandi (atrophic) candidasýkinga í munni (sár af völdum gervitanna) ef tannhirðu og staðbundinni meðferð er áfátt.
- Bráðra eða endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi, þegar staðbundin meðferð er ekki viðeigandi.
- Húfubólgu (candidal balanitis), þegar staðbundin meðferð er ekki viðeigandi.
- Húðsveppasýkinga (dermatomycosis), þar á meðal fötsvepp (*tinea pedis*), búksvepp (*tinea corporis*), klofsvepp (*tinea cruris*), litbrigðamyglu (*tinea versicolor*) og candidasýkinga í húð þegar altækrar meðferðar er þörf.
- Naglsveppa (*tinea unguinum*) og kartnagla (*onychomycosis*) þegar önnur meðferð hentar ekki.

Diflucan er ætlað til fyrirbyggingar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Endurvakningu mengisbólgu sýkinga af völdum sætumyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Endurtekna candidasýkingu í munni og koki eða í vélinda hjá sjúklingum með alnæmi sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Til að draga úr tíðni endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi (4 eða fleiri tilvik á ári).
- Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvinna daufrýningafæð (svo sem sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fá krabbameinslyfjameðferð og sjúklingum sem fá stofnfrumuigræðslu (sjá kafla 5.1)).

Diflucan er ætlað til eftirtalinnar notkunar hjá nýburum, ungbörnum, smábörnum, börnum og unglíngum frá 0 til 17 ára:

Diflucan er notað til meðhöndlunar candidasýkinga í slímhúðum (í munni og koki eða í vélinda), ífarandi candidasýkinga og sætummyglusýkinga og sem fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum. Diflucan má nota sem viðhaldsmeðferð til að koma í veg fyrir endurvakningu mengisbólusýkinga af völdum sætummyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurtekna sýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðferð má hefja áður en niðurstöður ræktana og annarra rannsókna liggja fyrir. Hins vegar skal breyta sýklalyfjameðferð í samræmi við niðurstöður þegar þær liggja fyrir.

Hafa ber í huga opinberar leiðbeiningar um rétta notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtastærð á að ákvarða með hliðsjón af eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Meðhöndlun sýkinga sem þurfa fjölskammta meðferð skal haldið áfram þar til klínísk einkenni eða niðurstöður úr rannsóknum sýna að virk sveppasýking sé ekki lengur fyrir hendi. Of stutt meðferð getur leitt til endurvakningar virkrar sýkingar.

Fullorðnir

Ábendingar		Skammtar	Meðferðarlengd
Sætummygla	- Meðhöndlun mengisbólgu af völdum sætummyglu.	Hleðsluskammtur: 400 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 200 mg til 400 mg á dag	Yfirleitt a.m.k. 6 til 8 vikur. Við lífshættulegaum sýkingum er hægt að auka dagskammt í 800 mg
	- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu sýkinga af völdum sætummyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurtekna sýkingar.	200 mg á dag	Ótímabundið í skömmtunum 200 mg á dag
Þekjummygla		200 mg til 400 mg	11 mánuðir og allt að 24 mánuðum eða lengur, mismunandi eftir sjúklingum. Íhuga má að gefa 800 mg á dag við sumum sýkingum, einkum sýkingum í heilahimnu.
Ífarandi candidasýkingar		Hleðsluskammtur: 800 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 400 mg á dag	Almennt er ráðlagt að meðhöndla candidablóðsýkingar í 2 vikur eftir að fyrstu neikvæðu niðurstöður fást úr blóðræktun og merki og einkenni sem rekja má til candidablóðsýkinga hverfa.

Candidasýkingar í slímhúðum	- Candidasýkingar í munni og koki	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	7 til 21 dagar (þar til candidasýking í munni og koki byrjar að ganga til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candidasýkingar í vélinda	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	14 til 30 dagar (þar til candidasýking í vélinda hefur gengið til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candida í þvagi	200 mg til 400 mg á dag	7 til 21 dagar. Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Langvinnar rýrandi (atrophic) candidasýkingar	50 mg á dag	14 dagar
	- Langvinnar candidasýkingar í slímhúð og húð	50 mg til 100 mg á dag	Allt að 28 dagar. Lengri meðhöndlun ræðst bæði af alvarleika sýkingar eða undirliggjandi ónæmisskerðingar og tegund sýkingar.
Fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum candidasýkingum í slímhúðum hjá HIV-sýktum sjúklingum í mikill hættu á endursýkingu	- Candidasýkingar í munni og koki	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
	- Candidasýkingar í vélinda	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
Candidasýkingar í kynfærum	- Bráð candidasýking í fæðingarvegi - Húfubólga (candida balanitis)	150 mg	Stakur skammtur
	- Meðhöndlun og fyrirbygging endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi (4 eða fleiri tilvik á ári)	150 mg þriðja hvern dag, samtals 3 skammtar (dagur 1, 4 og 7) fylgt eftir af 150 mg viðhaldsskammti einu sinni í viku	Viðhaldsskammtur: 6 mánuðir.

Húðsveppasýkingar	- Fótsveppur (<i>tinea pedis</i>) - Búksveppur (<i>tinea corporis</i>) - Klofsveppur (<i>tinea cruris</i>) - <i>Candidasýkingar</i>	150 mg einu sinni í viku eða 50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur, fótsveppur getur þurft að meðhöndla í allt að 6 vikur.
	- Litbrigðamygla (<i>tinea versicolor</i>)	300 mg til 400 mg einu sinni í viku	1 til 3 vikur.
		50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur
	- Naglsveppir (<i>tinea unguinum</i>) (<i>kartneglur</i> (<i>onychomycosis</i>))	150 mg einu sinni í viku	Halda á meðferð áfram þar til sýkta nöglin er horfin (ósýkt nögl kemur í hennar stað). Endurvöxtur nagla á fingrum tekur yfirleitt 3 til 6 mánuði og endurvöxtur nagla á tām tekur yfirleitt 6 til 12 mánuði. Vaxtarhraði getur þó verið breytilegur milli einstaklinga og eftir aldri. Neglur eru oft afmyndaðar eftir velheppnaða meðhöndlun langvinnra sýkinga.
Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð		200 mg til 400 mg	Meðferð ætti að hefjast nokkrum dögum áður en búist er við að vart verði við daufkyrningafæð og halda áfram í 7 daga eftir að hún batnar, eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 1000 frumur í mm ³ .

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Breyta á skömmtun með tilliti til nýrnastarfsemi (sjá *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem einungis er um stakskammtsmeðferð að ræða. Sjúklingum (þar með talin börn) með skerta nýrnastarfsemi, sem eiga að fá fjölskammtameðferð með flúkónazól, á í upphafi að gefa 50 mg til 400 mg hleðsluskammt, samkvæmt ráðlögðum dagskömmtum fyrir viðkomandi ábendingu. Í kjölfar hleðsluskammts skal byggja sólarhringsskammt (háð ábendingu) á eftirfarandi töflu:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Hlutfall ráðlagðs skammts
> 50	100%
≤ 50 (ekki himnuskilun)	50%
Regluleg himnuskilun	100% eftir hverja himnuskilun.

Sjúklingar í reglulegri skilun ættu að fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja skilun, á öðrum dögum ættu þeir að fá minnkaða skammta, með tilliti til kreatínín úthreinsunar.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og því ætti að gæta varúðar við notkun flúkónazól hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á sólarhring.

Eins og við á um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum fer lengd meðferðar eftir klíniskri og sveppafræðilegri svörun. Diflucan er gefið í einum skammti á dag.

Sjá kaflann: *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* varðandi skammta handa börnum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir börn sem oft sýna nýrnavanþroska sjá „Nýburar (0 til 27 daga)“ hér á eftir).

Ungbörn, smábörn og börn (frá 28 daga til 11 ára):

Ábendingar	Skammtar	Leiðbeiningar
- Candidasýkingar í slímhúðum	Upphafsskammtur: 6 mg/kg Viðhaldsskammtur: 3 mg/kg á dag	Nota má upphafsskammt á fyrsta degi til að ná stöðugri blóðþéttni fyrir
- Ífarandi candidasýkingar - Mengisbólga af völdum sætumyglu	Skammtur: 6 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu á mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar	Skammtur: 6 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Fyrirbygging candidasýkinga hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi	Skammtur: 3 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir því hve mikil og langvarandi áunna daufkyrningafæðin er (sjá skammta fyrir fullorðna)

Unglingar (frá 12 til 17 ára):

Sá sem ávísar lyfinu þarf að meta hvort réttara sé að miða skömmtun við fullorðna eða börn, eftir þyngd og kynþroska sjúklingsins. Klínískar niðurstöður benda til þess að úthreinsun flúkónazóls sé hraðari hjá börnum en fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum gefa sambærilega altæka útsetningu og 3, 6 og 12 mg/kg skammtar hjá börnum.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um öryggi og virkni lyfsins við notkun gegn candidasýkingum á kynfærum hjá börnum. Fyrirliggjandi öryggisupplýsingum vegna annarrar notkunar hjá börnum er lýst í kafla 4.8. Ef meðferð við candidasýkingum á kynfærum er áriðandi hjá unglingum (12 til 17 ára) ættu skammtar að vera eins og hjá fullorðnum.

Nýburar (0 til 27 daga):

Útskilnaður flúkónazóls er hægur hjá nýburum. Fáar lyfjahvarfaniðurstöður styðja þessa skömmtun hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtar	Leiðbeiningar
Nýburar (0 til 14 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 72 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 72 klukkustunda fresti.
Nýburar (frá 15 til 27 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 48 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 48 klukkustunda fresti.

Lyfjagjöf

Gefa má Diflucan annaðhvort til inntöku eða sem innrennsli í bláæð og er íkomuleiðin háð klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki þarf að breyta skammtastærðum þegar skipt er frá lyfjagjöf í bláæð yfir í inntöku, eða öfugt.

Hægt er að taka Diflucan með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, skyldum azólsamböndum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).

Ekki má meðhöndla sjúklinga með terfenadíni samtímis fjölskammtameðferð með Diflucan í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við fjölskammtameðferð. Samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 ensímsins, svo sem cisapríð, astemizól, pímozíð og kinidín og erytrómýcínar frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Snoðsveppasýking (*tinea capitis*)

Meðhöndlun snoðsveppasýkingar í hörundi eða hári (*tinea capitis*) með flúkónazóli hefur verið rannsökuð hjá börnum. Lyfið reyndist ekki vera betra en griseofulvin og var árangurshlutfall undir 20%. Því ætti ekki að nota Diflucan til að meðhöndla snoðsveppasýkingu í hörundi eða hári.

Sætumygla (*cryptococcosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á sætumyglu á öðrum stöðum (t.d. lungum og sætumyglu í húð) og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Djúpar landlægar sveppasýkingar

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á öðrum tegundum landlægra sveppasýkinga eins og *paracoccidiodomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis* og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Nýru

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Lifur og gall

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Diflucan tengist í örfáum tilvikum alvarlegum eiturverkunum á lifur, þar á meðal dauða, einkum hjá sjúklingum, sem hafa verið með alvarlegan undirliggjandi sjúkdóm. Engin augljós tengsl virðast vera á milli flúkónazóltengdrar eiturverkunar á lifur og heildarsólarhringsskammts, meðferðarlengdar, kyns

eða aldurs sjúklings. Í flestum tilvikum hafa eiturverkanir flúkónazóls á lifur gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazól stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegri lifrarskemmda. Upplýsa skal sjúkling um einkenni sem benda til alvarlegra áhrifa á lifur (mikilvæg eru þróttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal flúkónazól meðferð tafarlaust og hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu QT-bils á hjartarafriti. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bili og „*Torsades de Pointes*“ hjá sjúklingum sem fá Diflucan. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á saltjafnvægi og samtímis notkun annarra lyfja sem gætu hafa haft áhrif.

Gæta skal varúðar við gjöf Diflucan hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ekki má gefa samtímis önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Halofantrín

Sýnt hefur verið fram á að halofantrín í ráðlögðum skömmtum lengir QTc-bil og er umbrotið af CYP3A4. Því er ekki mælt með samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns (sjá kafla 4.5).

Húðviðbrögð

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

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmi (sjá kafla 4.3).

Cýtókróm P450

Flúkónazól er öflugur CYP2C9 hemill og meðalöflugur CYP3A4 hemill. Flúkónazól hamlar einnig CYP2C19. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Diflucan samtímis lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan glugga og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Terfenadín

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

Hjálparefni

Diflucan mixtúra, lausn inniheldur glýceról. Glýceról getur valdið höfuðverk, magáþægindum og niðurgangi (sjá kafla 4.8).

Diflucan mixtúra, lausn inniheldur súkrósa. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-ísómaltaaskort, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja er frábending

Cisapríð: Greint hefur verið frá aukaverkunum á hjarta, þar á meðal „Torsades de pointes“ hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samtímis cisapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samtímis cisapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jók marktækt plasmabéttni cisapríðs og lengdi á QTc-bil. Ekki má nota flúkónazól samtímis cisapríði (sjá kafla 4.3).

Terfenadín: Vegna þess að greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum (dysrhythmias) í kjölfar lengingar á QTc bili hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með sveppalyfi af flokki azóla samtímis terfenadíni, hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annarri rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli einu sinni á sólarhring kom í ljós að daglegir flúkónazól skammtar sem eru 400 mg eða stærri auka verulega þéttni terfenadíns í plasma þegar lyfin eru tekin samtímis. Ekki má nota flúkónazól í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri samtímis terfenadíni (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samtímis flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizól: Samtímis meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Sú aukning plasmabéttni astemizóls sem af henni leiðir getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes“. Ekki má nota flúkónazól samtímis astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og pímózíði valdið hömlun á umbroti pímózíðs. Aukning á plasmabéttni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis pímózíði (sjá kafla 4.3).

Kinidín: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og kinidíni valdið hömlun á umbroti kinidíns. Notkun kinidíns hefur verið tengd lengingu á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis kinidíni (sjá kafla 4.3).

Erytrómýcín: Við samtímis notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hætta á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má nota flúkónazól samtímis erytrómýcíni (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samtímis notkun eftirfarandi lyfja

Halofantrín: Flúkónazól getur aukið plasmabéttni halofantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4. Samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns getur aukið hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Forðast skal samtímis notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaaðlögunar

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

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

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

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur hemill cytókróm P450 (CYP) ísóensímans 2C9 og miðlungi öflugur hemill ísóensímans CYP3A4. Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar og nefndar eru hér fyrir neðan er hætta á aukinni plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 við samtímis gjöf með flúkónazóli. Því skal gæta varúðar og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga. Vegna langs helmingunartíma flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

Alfentaníl: Við samtímis meðferð með flúkónazóli (400 mg) og alfentaníli í bláæð (20 µg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC₁₀ fyrir alfentaníl tvöfalt, sennilega vegna hömlunar flúkónazóls á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

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

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

Segavarnarlyf: Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samtímis warfaríni. Við samtímis meðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrómbíntími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbroti warfaríns af völdum CYP2C9. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarín-gerð samtímis flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að minnka warfarín skammta.

Benzódíazepín (stuttverkandi), þ.e. mídazolám, tríazolám: Eftir gjöf mídazoláms til inntöku, olli flúkónazól töluverðri aukningu á þéttni mídazoláms ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg og mídazoláms 7,5 mg jók AUC fyrir mídazolám 3,7-falt og helmingunartíma 2,2-falt. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg á sólarhring og tríazoláms 0,25 mg jók AUC fyrir tríazolám 4,4-falt og helmingunartíma 2,3-falt. Við samtímis meðferð með flúkónazóli hafa sést aukin og lengd áhrif af tríazolámi. Ef samtímis meðferð með benzódíazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal ihuga hvort gefa þurfi minni benzódíazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

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

Kalsíumgangablokkar: Sumir díhýdrópýridín kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, amlódipín, verapamíl og felódipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið altæka útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirliti með aukaverkunum.

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

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

Fentanýl: Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum fentanýleitrunar sem hugsanlega stafaði af milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Hjá heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga fentanýlskammta.

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

Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus):

Ciklósporín: Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC ciklósporíns. Við samtímis meðferð með flúkónazóli 200 mg á sólarhring og ciklósporíni (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir ciklósporín 1,8 falt. Nota má lyfin samtímis ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttni ciklósporíns.

Everólímus: Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmabéttni everólímus vegna hömlunar á CYP3A4.

Sírólímus: Flúkónazól eykur plasmabéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbroti sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glýcópóteins. Nota má lyfin samtímis með því að aðlaga skammta af sírólímus, með tilliti til verkunar og þéttnimælinga.

Takrólímus: Flúkónazól getur hugsanlega aukið sermisþéttni takrólímus eftir inntöku allt að 5-falt vegna hömlunar umbrots takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Engar marktækar breytingar hafa komið fram á lyfjahvörfum ef takrólímus er gefið í bláæð. Hækkað takrólímus-innihald tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, með tilliti til takrólímusþéttni.

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

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

Bólgueyðandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID): Við samhliða meðferð með flúkónazóli jókst C_{max} fyrir flúrbíprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbíprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íbúprófen], þegar flúkónazól var gefið samtímis óljósvirku (racemic) íbúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íbúprófens eingöngu.

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

Fenýtóín: Flúkónazól hamlar umbroti fenýtóins um lifur. Við samtímis endurtekna gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóini í bláæð jókst AUC_{24} fyrir flúkónazól um 75% og C_{min} um 128%. Við samtímis meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóingildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóins.

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

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

Sakvínavír: Flúkónazól eykur AUC fyrir sakvínavír um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar umbrots sakvínavírs í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og hömlunar P-glýcópóteins. Milliverkanir við sakvínavír/rítónavír hafa ekki verið rannsakaðar og gætu verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

Súlfónýlúreasambönd: Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur komið í ljós að flúkónazól eykur helmingunartíma súlfónýlúreasambanda til inntöku í sermi ef lyfin eru notuð samtímis (t.d. klórprópamíð, glíbenklamíð, glípizíð, tolbútamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

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

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

Vítamín A: Hjá einum sjúklingi sem fékk samtímis meðferð með all-trans-retinoic síru (síruformi A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má vítamín A og flúkónazól samtímis ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Vorikónazól (CYP2C9 og CYP3A4 hemill): Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið vorikónazól til inntöku (400 mg á 12 klst fresti í 1 sólarhring, síðan 200 mg á 12 klst fresti í 2,5 sólarhringa) og flúkónazól til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst fresti í 4 daga) jókst C_{max} fyrir vorikónazól að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC $_{\tau}$ fyrir vorikónazól jókst að meðaltali um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið gengið úr skugga um hve mikið þurfi að minnka skammta eða skammtatíðni vorikónazóls og flúkónazóls til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast vorikónazóli ef vorikónazól er notað strax á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín: Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns til inntöku um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samtímis. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdín-tengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdín skömmtum.

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

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram á hormónabéttni þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC fyrir etinylestradíól um 40% og AUC fyrir levónorgestrel um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Greint hefur verið frá fjölda fæðingargalla (þ.m.t. stutthöfuð, misvöxtur eyrna, ofvaxin fremri höfuðbeinamót (giant anterior fontanelle), bugða á lærlegg og samvaxin upphandlegsbein (radio-humeral synostosis) hjá börnum mæðra sem meðhöndlaðar voru við þekjumyglu í 3 mánuði eða lengur, með stórum flúkónazól skömmtum (400 – 800 mg/sólarhring). Tengsl flúkónazóls við þessi tilvik eru óljós.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki ætti að nota flúkónazól í hefðbundnum skömmtum eða í skemmri meðferð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki ætti að nota flúkónazól í stórum skömmtum og/eða í lengri meðferð á meðgöngu nema sjúklingurinn sé hugsanlega í lífshættu.

Brjóstgjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólki í þéttni sem er lægri en plasmabéttni. Hægt er að halda brjóstgjöf áfram eftir stakan hefðbundinn 200 mg skammt af flúkónazóli eða minni. Brjóstgjöf er ekki ráðlegð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazóli.

Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3)

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Diflucan á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Vara ætti sjúklinga við hættu á sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) meðan Diflucan er notað og ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu (>1/10) aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði og útbrot.

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

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi.

Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þriglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun.
Geðræn vandamál		Svefnhöfgi, svefnleysi.	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl, breytingar á bragðskyni.	Skjálfti
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta			Torsade de pointes (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)
Meltingarfæri	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, ógleði.	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.	
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi alkalískis fosfatasa í blóði (sjá kafla 4.4).	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi bílírúbíns (sjá kafla 4.4).	Lifrabílan (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (sjá kafla 4.4).
Húð og undirhúð	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardrep í húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven-Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulosis) (sjá kafla 4.4), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlos
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, vanlíðan, slen, hiti.	

Börn

Mynstur og tíðni aukaverkana og afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, að undanskilinni notkun lyfsins gegn candidasýkingum í kynfærum hjá börnum, eru sambærilegar tíðni aukaverkana hjá fullorðnum.

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá ofskömmun með Diflucan og samtímis hefur verið greint frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisýki.

Við ofskömmun getur verið nægilegt að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolon ef nauðsyn krefur).

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

ATC-flokkun

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf, tríazolafleiður. ATC-flokkur: J02AC01

Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Helsti verkunarháttur þess er hindrun afmetýleringar 14-alfa-lanósteróls af völdum cýtókróm P-450 hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun ergósteróls hjá sveppum. Tengsl eru milli uppsöfnunar 14-alfa-metýlsteróla og taps ergósteróls úr frumuhimnu sveppa og getur þetta verið ástæðan fyrir sveppaeyðandi virkni flúkónazóls. Sýnt hefur verið fram á að flúkónazól er sértækara fyrir cýtókróm P-450 ensím hjá sveppum en í mismunandi cýtókróm P-450 ensímkerfum hjá spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazól daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá karlmönnum né steráþéttni hjá konum á barneignaraldri. 200 mg til 400 mg af flúkónazól á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyírín sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazól hafa ekki áhrif á umbrot þess.

Næmi *in vitro*

In vitro sýnir flúkónazól sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum tegundum *Candida* (þ.m.t. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi mjög breytilegt og *C. krusei* er ónæmur gegn flúkónazóli.

Flúkónazól er einnig virkt *in vitro* gegn *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* ásamt landlægu myglusveppunum *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í dýratilraunum hafa sést tengsl milli MIC gilda og virkni gegn tilraunasýkingum með *Candida* tegundum. Í klínískum rannsóknum hefur sést nánast 1:1 línulegt samband milli AUC og skammts af flúkónazóli. Einnig er beint en ófullkomið samband milli AUC eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar sveppasýkingar í munni og í minna mæli sveppasýkingar í blóði við meðhöndlun. Af svipuðum ástæðum er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa hátt MIC fyrir flúkónazól.

Leið(ir) til ónæmis

Candida tegundir hafa þróað með sér nokkrar leiðir til ónæmis gegn azól sveppalyfjum. Þekkt er að sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri af þessum leiðum hafa háan lágmarks heftistyrk (minimum inhibitory concentrations; MIC) flúkónazóls, sem hefur neikvæð áhrif á virkni *in vivo* og klínískt.

Tilkynnt hefur verið um ofanísýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft eru ekki næmar gegn flúkónazóli (t.d. *Candida krusei*). Í slíkum tilfellum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

Viðmið (samkvæmt EUCAST)

Á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif, næmi *in vitro* og klíniska svörun hefur Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum – Undirnefnd um næmispróf á sveppum (EUCAST-AFST; European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ákvarðað viðmið fyrir flúkónazól fyrir *Candida* tegundir (EUCAST skýrsla um flúkónazól (2007)-útgáfa 2). Þeim hefur svo verið skipt í tegundaósertæk viðmið, sem hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda, og tegundasértæk viðmið fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Viðmiðin eru sýnd í töflunni hér að neðan:

Sveppalyf	Tegundasértæk viðmið (S≤/R>)					Tegundaósertæk viðmið ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	ÓU	--	2/4	2/4	2/4

S = Næmar, R = Ónæmar

A = Tegundaósertæk viðmið hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreind sértæk viðmið.

-- = Ekki er mælt með næmisprófun, þar sem tegundin hentar ekki til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

ÓU = Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort tegundin hentar til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

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

Hámarksþéttni í plasma næst eftir 0,5 – 1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmabéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Stöðug plasmabéttni næst að 90% eftir töku eins skammts daglega í 4-5 daga. Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta sólarhring) sem er tvöfaldur venjulegur sólarhringsskammtur næst plasmabéttni sem er um 90% af stöðugri plasmabéttni á öðrum degi.

Dreifing

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

Flúkónazól dreifist vel um alla líkamsvökva sem rannsakaðir hafa verið. Þéttni flúkónazóls í munnvatni og hráka er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er þéttni flúkónazóls í heila-mænuvökva um 80% af plasmabéttni.

Í hornlagi húðar, yfir- og undirhúð og í svita næst há þéttni flúkónazóls, sem er hærri en þéttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni flúkónazóls eftir 12 daga 73 µg/g og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var þéttin enn 5,8 µg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var þéttni flúkónazóls í hornlagi húðar 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var þéttin enn 7,1 µg/g.

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

Umbrot

Flúkónazól er aðeins brotið niður að litlu leyti. Aðeins 11% af geislavirkum skammti eru skilin út í þvagi í breyttu formi. Flúkónazól er sértækur hemill ísóensímanna CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19.

Útskilnaður

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klukkustundir. Lyfið skilst að mestu út um nýru og skilst um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

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

Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 20 ml/mín) var helmingunartími aukinn úr 30 í 98 klukkustundir. Af þeim sökum er nauðsynlegt að minnka skammta. Hægt er að fjarlægja flúkónazól með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klukkustundir hafa u.þ.b. 50% af flúkónazóli verið fjarlægð úr blóðinu.

Lyfjahvörf hjá börnum

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

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

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

Lyfjahvörf hjá öldruðum

Rannsókn var gerð á lyfjahvörfum hjá 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu samtímis þvagræsilyf. C_{max} var 1,54 µg/ml og náðist 1,3 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Meðalgildi AUC var 76,4 + 20,3 µg•klst/ml, og meðallengd helmingunartíma var 46,2 klukkustundir. Þessi lyfjahvarfagildi eru hærri en hliðstæð gildi hjá heilbrigðum ungum karlkyns sjálfboðaliðum. Samtímis gjöf þvagræsilyfja olli ekki marktækum breytingum á AUC eða C_{max} . Að auki voru gildi fyrir úthreinsun kreatíníns (74 ml/mín), hlutfall lyfsins sem skildist óbreytt út í þvagi (0-24 klukkustundir, 22%) og mat á úthreinsun flúkónazóls um nýru (0,124 ml/mín/kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Þannig virtist breytt meðhöndlun flúkónazóls hjá öldruðum tengjast minni nýrnastarfsemi hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í forklínískum rannsóknum sáust aðeins við útsetningu sem var talin vera það mikið umfram þá útsetningu sem gera má ráð fyrir hjá mönnum að hún hefði ekki þýðingu fyrir klíniska notkun.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum, sem fengu skammta sem námu 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag í inntöku í 24 mánuði (u.þ.b. 2-7 faldur sá skammtur sem mælt er með notkun á handa mönnum). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlrottum sem höfðu verið meðhöndlaðar með 5 og 10 mg/kg/dag.

Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- og kvenrotta sem gefnir voru 5, 10 eða 20 mg/kg skammtar daglega með inntöku eða 5, 25 eða 75 mg/kg skammtar daglega í æð.

Engin áhrif sáust á fóstur við 5 eða 10 mg/kg skammta; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fjölgun rifbeina, víkkun nýraskjóðu) og seinkun beinmyndunar sást við 25 and 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg var fósturdauði hjá rottum aukinn og meðal vansköpunar voru bugðótt rifbein, klofinn gómur og óeðlileg beinmyndun í höfði og andliti. Lítilleg seinkun á goti sást við 20 mg/kg skammta til inntöku og hjá nokkrum mæðrum, sem fengu 20 mg/kg eða 40 mg/kg skammta í æð varð got erfitt eða dróst á langinn. Gotruflanirnar endurspegluðust í dálítilli fjölgun unga, sem fæddust dauðir og fækkun á fjölda nýfæddra unga sem lifðu eftir að þessir skammtar höfðu verið notaðir. Áhrifin á fæðingar hjá rottum eru í samræmi við tegundasérhæfða östrógenlækkandi eiginleika sem stórir skammtar af flúkónazóli hafa í för með sér. Hliðstæðar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum sem fengið hafa flúkónazól. (Sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Glýseról 85%
Hreinsað vatn
Sítrónusýrueinhýdrat
Natríumsítrat
Kirsuberjabragðefni.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

Eftir opnun má nota Diflucan að hámarki í 30 daga.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

180 ml flaska úr gulbrúnu gleri af tegund III með skrúftappa úr áli.

20 ml mælistaup fylgir með.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Notið ekki lyfið ef vart verður við merki þess að það hafi skemmst, svo sem óvenjulega lykt, litarbreytingar, sýnilegar agnir eða útfellingar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is> [Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 10 mg/ml mixtúruduft, dreifa.
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver ml af fullbúinni dreifu inniheldur 10 mg flúkónazól.
Hjálparefni: 0,58 g af súkrósa í hverjum ml af fullbúinni dreifu.

Hver ml af fullbúinni dreifu inniheldur 40 mg flúkónazól.
Hjálparefni: 0,58 g af súkrósa í hverjum ml af fullbúinni dreifu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, dreifa.

Hvítt eða beinhvítt mixtúruduft sem gefur hvíta eða beinhvíta mixtúru með appelsínubragði eftir blöndun.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sveppasýkinga (sjá kafla 5.1).

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) (sjá kafla 4.4).
- Ífarandi candidasýkinga.
- Candidasýkinga í slímhúðum, þar með taldar candidasýkingar í munni og koki, candidasýkinga í vélinda, candida í þvagi og langvinnra candidasýkinga í slímhúð og húð.
- Langvinnra rýrandi (atrophic) candidasýkinga í munni (sár af völdum gervitanna) ef tannhirðu og staðbundinni meðferð er áfátt.
- Bráðra eða endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi, þegar staðbundin meðferð er ekki viðeigandi.
- Húfubólgu (candidal balanitis), þegar staðbundin meðferð er ekki viðeigandi.
- Húðsveppasýkinga (dermatomycosis), þar á meðal fotsvepp (*tinea pedis*), búksvepp (*tinea corporis*), klofsvepp (*tinea cruris*), litbrigðamyglu (*tinea versicolor*) og candidasýkinga í húð þegar altækrar meðferðar er þörf.
- Naglsveppa (*tinea unguinum*) og kartnagla (*onychomycosis*) þegar önnur meðferð hentar ekki.

Diflucan er ætlað til fyrirbyggingar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Endurvakningu mengisbólgu sýkinga af völdum sætumyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Endurteknar candidasýkingu í munni og koki eða í vélinda hjá sjúklingum með alnæmi sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Til að draga úr tíðni endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi (4 eða fleiri tilvik á ári).

- Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvinna daufkyrningafæð (svo sem sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fá krabbameinslyfjameðferð og sjúklingum sem fá stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1)).

Diflucan er ætlað til eftirtalinnar notkunar hjá nýburum, ungbörnum, smábörnum, börnum og unglingum frá 0 til 17 ára:

Diflucan er notað til meðhöndlunar candidasýkinga í slímhúðum (í munnni og koki eða í vélinda), ífarandi candidasýkinga og sætummyglusýkinga og sem fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkingum hjá ónæmisbældum sjúklingum. Diflucan má nota sem viðhaldsmeðferð til að koma í veg fyrir endurvakningu mengisbólgu sýkinga af völdum sætummyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðferð má hefja áður en niðurstöður ræktana og annarra rannsókna liggja fyrir. Hins vegar skal breyta sýklalyfjameðferð í samræmi við niðurstöður þegar þær liggja fyrir.

Hafa ber í huga opinberar leiðbeiningar um rétta notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtastærð á að ákvarða með hliðsjón af eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Meðhöndlun sýkinga sem þurfa fjölskammta meðferð skal haldið áfram þar til klínísk einkenni eða niðurstöður úr rannsóknum sýna að virk sveppasýking sé ekki lengur fyrir hendi. Of stutt meðferð getur leitt til endurvakningar virkrar sýkingar.

Fullorðnir

<u>Ábendingar</u>		<u>Skammtar</u>	<u>Meðferðarlengd</u>
Sætummygla	- Meðhöndlun mengisbólgu af völdum sætummyglu.	Hleðsluskammtur: 400 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 200 mg til 400 mg á dag	Yfirleitt a.m.k. 6 til 8 vikur. Við lífshættulegaum sýkingum er hægt að auka dagskammt í 800 mg
	- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu sýkinga af völdum sætummyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.	200 mg á dag	Ótímabundið í skömmtunum 200 mg á dag
Þekjummygla		200 mg til 400 mg	11 mánuðir og allt að 24 mánuðum eða lengur, mismunandi eftir sjúklingum. Íhuga má að gefa 800 mg á dag við sumum sýkingum, einkum sýkingum í heilahimnu.

Ífarandi candidasýkingar		Hleðsluskammtur: 800 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 400 mg á dag	Almennt er ráðlagt að meðhöndla candidablóðsýkingar í 2 vikur eftir að fyrstu neikvæðu niðurstöður fást úr blóðræktun og merki og einkenni sem rekja má til candidablóðsýkinga hverfa.
Candidasýkingar í slímhúðum	- Candidasýkingar í munni og koki	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	7 til 21 dagur (þar til candidasýking í munni og koki byrjar að ganga til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candidasýkingar í vélinda	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	14 til 30 dagar (þar til candidasýking í vélinda hefur gengið til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candida í þvagi	200 mg til 400 mg á dag	7 til 21 dagur. Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Langvinnar rýrandi (atrophic) candidasýkingar	50 mg á dag	14 dagar
	- Langvinnar candidasýkingar í slímhúð og húð	50 mg til 100 mg á dag	Allt að 28 dagar. Lengri meðhöndlun ræðst bæði af alvarleika sýkingar eða undirliggjandi ónæmisskerðingar og tegund sýkingar.
Fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum candidasýkingum í slímhúðum hjá HIV-sýktum sjúklingum í mikill hættu á endursýkingu	- Candidasýkingar í munni og koki	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
	- Candidasýkingar í vélinda	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
Candidasýkingar í kynfærum	- Bráð candidasýking í fæðingarvegi - Húfubólga (candidal balanitis)	150 mg	Stakur skammtur
	- Meðhöndlun og fyrirbygging endurtekinna candidasýkinga í fæðingarvegi (4 eða fleiri tilvik á ári)	150 mg þriðja hvern dag, samtals 3 skammtar (dagur 1, 4 og 7) fylgt eftir af 150 mg viðhaldsskammti einu sinni í viku	Viðhaldsskammtur: 6 mánuðir.

Húðsveppasýkingar	- Fótsveppur (<i>tinea pedis</i>) - Búksveppur (<i>tinea corporis</i>) - Klofsveppur (<i>tinea cruris</i>) - <i>Candidasýkingar</i>	150 mg einu sinni í viku eða 50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur, fótsveppur getur þurft að meðhöndla í allt að 6 vikur.
	- Litbrigðamygla (<i>tinea versicolor</i>)	300 mg til 400 mg einu sinni í viku	1 til 3 vikur.
		50 mg einu sinni á dag	2 til 4 vikur
	- Naglsveppir (<i>tinea unguinum</i>) (<i>kartneglur</i> (<i>onychomycosis</i>))	150 mg einu sinni í viku	Halda á meðferð áfram þar til sýkta nöglin er horfin (ósýkt nögl kemur í hennar stað). Endurvöxtur nagla á fingrum tekur yfirleitt 3 til 6 mánuði og endurvöxtur nagla á tàm tekur yfirleitt 6 til 12 mánuði. Vaxtarhraði getur þó verið breytilegur milli einstaklinga og eftir aldri. Neglur eru oft afmyndaðar eftir velheppnaða meðhöndlun langvinnra sýkinga.
Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð		200 mg til 400 mg	Meðferð ætti að hefjast nokkrum dögum áður en búist er við að vart verði við daufkyrningafæð og halda áfram í 7 daga eftir að hún batnar, eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 1000 frumur í mm ³ .

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Breyta á skömmtun með tilliti til nýrnastarfsemi (sjá *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem einungis er um stakskammtsmeðferð að ræða. Sjúklingum (þar með talin börn) með skerta nýrnastarfsemi, sem eiga að fá fjölskammtameðferð með flúkónazól, á í upphafi að gefa 50 mg til 400 mg hleðsluskammt, samkvæmt ráðlögðum dagskömmtum fyrir viðkomandi ábendingu. Í kjölfar hleðsluskammts skal byggja sólarhringsskammt (háð ábendingu) á eftirfarandi töflu:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Hlutfall ráðlagðs skammts
> 50	100%
≤ 50 (ekki himnuskilun)	50%
Regluleg himnuskilun	100% eftir hverja himnuskilun.

Sjúklingar í reglulegri skilun ættu að fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja skilun, á öðrum dögum ættu þeir að fá minnkaða skammta, með tilliti til kreatínín úthreinsunar.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og því ætti að gæta varúðar við notkun flúkónazól hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á sólarhring.

Eins og við á um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum fer lengd meðferðar eftir klíniskri og sveppafræðilegri svörun. Diflucan er gefið í einum skammti á dag.

Sjá kaflann: *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* varðandi skammta handa börnum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir börn sem oft sýna nýrnavanþroska sjá „Nýburar (0 til 27 daga)“ hér á eftir).

Ungbörn, smábörn og börn (frá 28 daga til 11 ára):

Ábendingar	Skammtar	Leiðbeiningar
- Candidasýkingar í slímhúðum	Upphafsskammtur: 6 mg/kg Viðhaldsskammtur: 3 mg/kg á dag	Nota má upphafsskammt á fyrsta degi til að ná stöðugri blóðþéttni fyrir
- Ífarandi candidasýkingar - Mengisbólga af völdum sætumyglu	Skammtur: 6 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu á mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar	Skammtur: 6 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Fyrirbygging candidasýkinga hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi	Skammtur: 3 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir því hve mikil og langvarandi áunna daufkyrningafæðin er (sjá skammta fyrir fullorðna)

Unglingar (frá 12 til 17 ára):

Sá sem ávísar lyfinu þarf að meta hvort réttara sé að miða skömmtun við fullorðna eða börn, eftir þyngd og kynþroska sjúklingsins. Klínískar niðurstöður benda til þess að úthreinsun flúkónazóls sé hraðari hjá börnum en fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum gefa sambærilega altæka útsetningu og 3, 6 og 12 mg/kg skammtar hjá börnum.

Ekki hefur verið gengið úr skugga um öryggi og virkni lyfsins við notkun gegn candidasýkingum á kynfærum hjá börnum. Fyrirliggjandi öryggisupplýsingum vegna annarrar notkunar hjá börnum er lýst í kafla 4.8. Ef meðferð við candidasýkingum á kynfærum er áriðandi hjá unglíngum (12 til 17 ára) ættu skammtar að vera eins og hjá fullorðnum.

Nýburar (0 til 27 daga):

Útskilnaður flúkónazóls er hægur hjá nýburum. Fáar lyfjahvarfaniðurstöður styðja þessa skömmtun hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtar	Leiðbeiningar
Nýburar (0 til 14 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 72 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 72 klukkustunda fresti.
Nýburar (frá 15 til 27 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 48 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 48 klukkustunda fresti.

Lyfjagjöf

Gefa má Diflucan annaðhvort til inntöku eða sem innrennsli í bláæð og er íkomuleiðin háð klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki þarf að breyta skammtastærðum þegar skipt er frá lyfjagjöf í bláæð yfir í inntöku, eða öfugt.

Hægt er að taka Diflucan með eða án matar.

Sjá leiðbeiningar um blöndun mixtúruduftsins í kafla 6.6. Mixtúruduftið gefur hvíta eða beinhvíta mixtúru með appelsínubragði eftir blöndun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, skyldum azólsamböndum eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 6.1).

Ekki má meðhöndla sjúklinga með terfenadíni samtímis fjölskammtameðferð með Diflucan í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við fjölskammtameðferð. Samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 ensímsins, svo sem cisapríð, astemizól, pímozíð og kinidín og erytrómýcínar frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Snoðsveppasýking (*tinea capitis*)

Meðhöndlun snoðsveppasýkingar í hörundi eða hári (*tinea capitis*) með flúkónazóli hefur verið rannsökuð hjá börnum. Lyfið reyndist ekki vera betra en griseofulvin og var árangurshlutfall undir 20%. Því ætti ekki að nota Diflucan til að meðhöndla snoðsveppasýkingu í hörundi eða hári.

Sætumygla (*cryptococcosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á sætumyglu á öðrum stöðum (t.d. lungum og sætumyglu í húð) og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Djúpar landlægar sveppasýkingar

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á öðrum tegundum landlægra sveppasýkinga eins og *paracoccidiodomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis* og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Nýru

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Lifur og gall

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Diflucan tengist í örfáum tilvikum alvarlegum eiturverkunum á lifur, þar á meðal dauða, einkum hjá sjúklingum, sem hafa verið með alvarlegan undirliggjandi sjúkdóm. Engin augljós tengsl virðast vera á milli flúkónazóltengdrar eiturverknar á lifur og heildarsólarhringsskammts, meðferðarlengdar, kyns

eða aldurs sjúklings. Í flestum tilvikum hafa eiturverkanir flúkónazóls á lifur gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazól stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegri lifrarskemmda. Upplýsa skal sjúkling um einkenni sem benda til alvarlegra áhrifa á lifur (mikilvæg eru þróttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal flúkónazól meðferð tafarlaust og hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu QT-bils á hjartarafriti. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bili og „*Torsades de Pointes*“ hjá sjúklingum sem fá Diflucan. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á saltjafnvægi og samtímis notkun annarra lyfja sem gætu hafa haft áhrif.

Gæta skal varúðar við gjöf Diflucan hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ekki má gefa samtímis önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Halofantrín

Sýnt hefur verið fram á að halofantrín í ráðlögðum skömmtum lengir QTc-bil og er umbrotið af CYP3A4. Því er ekki mælt með samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns (sjá kafla 4.5).

Húðviðbrögð

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

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmi (sjá kafla 4.3).

Cýtókróm P450

Flúkónazól er öflugur CYP2C9 hemill og meðalöflugur CYP3A4 hemill. Flúkónazól hamlar einnig CYP2C19. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Diflucan samtímis lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan glugga og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Terfenadín

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

Hjálparefni

Diflucan mixtúruðuft, dreifa inniheldur súkrósa. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-ísómaltaaskort, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja er frábending

Císapríði: Greint hefur verið frá aukaverkunum á hjarta, þar á meðal „*Torsades de pointes*“ hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samtímis císapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samtímis císapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jók

marktækt plasmabættni cisapríðs og lengdi á QTc-bil. Ekki má nota flúkónazól samtímis cisapríði (sjá kafla 4.3).

Terfenadín: Vegna þess að greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum (dysrhythmias) í kjölfar lengingar á QTc bili hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með sveppalyfi af flokki azóla samtímis terfenadíni, hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annarri rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli einu sinni á sólarhring kom í ljós að daglegir flúkónazól skammtar sem eru 400 mg eða stærri auka verulega þéttni terfenadíns í plasma þegar lyfin eru tekin samtímis. Ekki má nota flúkónazól í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri samtímis terfenadíni (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samtímis flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizól: Samtímis meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Sú aukning plasmabættni astemizóls sem af henni leiðir getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes“. Ekki má nota flúkónazól samtímis astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og pímózíði valdið hömlun á umbroti pímózíðs. Aukning á plasmabættni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis pímózíði (sjá kafla 4.3).

Kinidín: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og kinidíni valdið hömlun á umbroti kinidíns. Notkun kinidíns hefur verið tengd lengingu á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis kinidíni (sjá kafla 4.3).

Erytrómýcín: Við samtímis notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hætta á eiturvefingun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má nota flúkónazól samtímis erytrómýcín (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samtímis notkun eftirfarandi lyfja

Halofantrín: Flúkónazól getur aukið plasmabættni halofantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4. Samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns getur aukið hættu á eiturvefingun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Forðast skal samtímis notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaáðlögunar

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

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

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

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur hemill cýtókróm P450 (CYP) ísóensímsins 2C9 og miðlungi öflugur hemill ísóensímsins CYP3A4. Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar og nefndar eru hér fyrir neðan er hætta á aukinni plasmabættni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 við samtímis gjöf með flúkónazóli. Því skal gæta varúðar

og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga. Vegna langs helmingunartíma flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

Alfentaníl: Við samtímis meðferð með flúkónazóli (400 mg) og alfentaníli í bláæð (20 µg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC₁₀ fyrir alfentaníl tvöfalt, sennilega vegna hömlunar flúkónazóls á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

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

Amfótericín B: Við samtímis notkun flúkónazóls og amfótericíns B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum komu fram eftirfarandi niðurstöður: lítil samleggjandi verkun á sveppasýkingu við altæka (systemic) sýkingu með *C. Albicans*, engin milliverkun við innankúpusýkingu með *Cryptococcus neoformans* og andverkun milli þessara tveggja lyfja við altæka sýkingu með *A. fumigatus*. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Segavarnarlyf: Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samtímis warfaríni. Við samtímis meðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrómbíntími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbroti warfaríns af völdum CYP2C9. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarín-gerð samtímis flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að minnka warfarín skammta.

Benzódíazepín (stuttverkandi), þ.e. mídazólám, tríazólám: Eftir gjöf mídazóláms til inntöku, olli flúkónazól tölverðri aukningu á þéttni mídazóláms ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg og mídazóláms 7,5 mg jók AUC fyrir mídazólám 3,7-falt og helmingunartíma 2,2-falt. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg á sólarhring og tríazóláms 0,25 mg jók AUC fyrir tríazólám 4,4-falt og helmingunartíma 2,3-falt. Við samtímis meðferð með flúkónazóli hafa sést aukin og lengd áhrif af tríazólámi. Ef samtímis meðferð með benzódíazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzódíazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

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

Kalsíumgangablokkar: Sumir díhýdrópýridín kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, amlódipín, verapamíl og felódipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið altæka útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirliti með aukaverkunum.

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

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

Fentanýl: Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum fentanýleitrunar sem hugsanlega stafaði af milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Hjá heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þéttni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga fentanýlskammta.

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

Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus):

Ciklósporín: Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC ciklósporíns. Við samtímis meðferð með flúkónazóli 200 mg á sólarhring og ciklósporíni (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir ciklósporín 1,8 falt. Nota má lyfin samtímis ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttni ciklósporíns.

Everólímus: Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmáþéttni everólímus vegna hömlunar á CYP3A4.

Sírólímus: Flúkónazól eykur plasmáþéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbroti sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glycópóteins. Nota má lyfin samtímis með því að aðlaga skammta af sírólímus, með tilliti til verkunar og þéttnimælinga.

Takrólímus: Flúkónazól getur hugsanlega aukið sermisþéttni takrólímus eftir inntöku allt að 5-falt vegna hömlunar umbrots takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Engar marktækar breytingar hafa komið fram á lyfjahvörfum ef takrólímus er gefið í bláæð. Hækkað takrólímus-innihald tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, með tilliti til takrólímusþéttni.

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

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

Bólguþandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID): Við samhliða meðferð með flúkónazóli jókst C_{max} fyrir flúrbíprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbíprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íþúprófen], þegar flúkónazól var gefið samtímis óljósvirku (racemic) íþúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íþúprófens eingöngu.

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

Fenýtóín: Flúkónazól hamlar umbroti fenýtóíns um lifur. Við samtímis endurtekna gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóíni í bláæð jókst AUC₂₄ fyrir flúkónazól um 75% og C_{min} um 128%. Við samtímis meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóíngildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóíns.

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

Rífabútín: Flúkónazól eykur þéttni rífabútíns í sermi, sem leiðir til allt að 80% aukningar AUC rífabútíns. Greint hefur verið frá æðahjúpsbólgu (uveitis) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið

með flúkónazóli samtímis rífabútíni. Við samsetta meðferð er mælt með auknu eftirliti með eiturverkunum af völdum rífabútíns.

Sakvínavír: Flúkónazól eykur AUC fyrir sakvínavír um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar umbrots sakvínavírs í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og hömlunar P-glýcópóteins. Milliverkanir við sakvínavír/rítónavír hafa ekki verið rannsakaðar og gætu verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

Súlfónýlúreasambönd: Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur komið í ljós að flúkónazól eykur helmingunartíma súlfónýlúreasambanda til inntöku í sermi ef lyfin eru notuð samtímis (t.d. klórprópamíð, glíbenklamíð, glipizíð, tolbútamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

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

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

Vítamín A: Hjá einum sjúklingi sem fékk samtímis meðferð með all-trans-retinoic sýru (sýruformi A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má vítamín A og flúkónazól samtímis ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Vorikónazól (CYP2C9 og CYP3A4 hemill): Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið vorikónazól til inntöku (400 mg á 12 klst fresti í 1 sólarhring, síðan 200 mg á 12 klst fresti í 2,5 sólarhringa) og flúkónazól til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst fresti í 4 daga) jókst C_{max} fyrir vorikónazól að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC_{τ} fyrir vorikónazól jókst að meðaltali um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið gengið úr skugga um hve mikið þurfi að minnka skammta eða skammtatíðni vorikónazóls og flúkónazóls til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast vorikónazóli ef vorikónazól er notað strax á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín: Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns til inntöku um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samtímis. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdín-tengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdín-skömmtum.

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

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram á hormónabéttni þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC fyrir etinýlestradíól um 40% og AUC fyrir levónorgestrel um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Greint hefur verið frá fjölda fæðingargalla (þ.m.t. stutthöfuð, misvöxtur eyrna, ofvaxin fremri höfuðbeinamót (giant anterior fontanelle), bugða á lærlegg og samvaxin upphandlegsbein (radio-humeral synostosis) hjá börnum mæðra sem meðhöndlaðar voru við þekjumyglu í 3 mánuði eða lengur, með stórum flúkónazól skömmtum (400 – 800 mg/sólarhring). Tengsl flúkónazóls við þessi tilvik eru óljós.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki ætti að nota flúkónazól í hefðbundnum skömmtum eða í skemmri meðferð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki ætti að nota flúkónazól í stórum skömmtum og/eða í lengri meðferð á meðgöngu nema sjúklingurinn sé hugsanlega í lífshættu.

Brjóstgjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólki í þéttni sem er lægri en plasmaþéttni. Hægt er að halda brjóstgjöf áfram eftir stakan hefðbundinn 200 mg skammt af flúkónazól eða minni. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazól.

Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3)

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Diflucan á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Vara ætti sjúklinga við hættu á sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) meðan Diflucan er notað og ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu (>1/10) aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði og útbrot.

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

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi.
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þríglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun.
Geðræn vandamál		Svefnhöfgi, svefnleysi.	

Taugakerfi	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl, breytingar á bragðskyni.	Skjálfti
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta			Torsade de pointes (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)
Meltingarfæri	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, ógleði.	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.	
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi alkalísks fosfatasa í blóði (sjá kafla 4.4).	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi bílírúbíns (sjá kafla 4.4).	Lifrabílan (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (sjá kafla 4.4).
Húð og undirhúð	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardrep í húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven-Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulosis) (sjá kafla 4.4), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlos
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, vanlíðan, slen, hiti.	

Börn

Mynstur og tíðni aukaverkana og afbrigðilegra rannsóknarniðurstaðna sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, að undanskilinni notkun lyfsins gegn candidasýkingum í kynfærum hjá börnum, eru sambærilegar tíðni aukaverkana hjá fullorðnum.

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnun með Diflucan og samtímis hefur verið greint frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisýki.

Við ofskömmtnun getur verið nægilegt að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolon ef nauðsyn krefur).

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

ATC-flokkun

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf, tríazolafleiður. ATC-flokkur: J02AC01

Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Helsti verkunarháttur þess er hindrun afmetýleringar 14-alfa-lanósteróls af völdum cýtókróm P-450 hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun ergósteróls hjá sveppum. Tengsl eru milli uppsöfnunar 14-alfa-metýlsteróla og taps ergósteróls úr frumuhimnu sveppa og getur þetta verið ástæðan fyrir sveppaeyðandi virkni flúkónazóls. Sýnt hefur verið fram á að flúkónazól er sértækara fyrir cýtókróm P-450 ensím hjá sveppum en í mismunandi cýtókróm P-450 ensímkerfum hjá spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazól daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá karlmönnum né sterapéttni hjá konum á barneignaraldri. 200 mg til 400 mg af flúkónazól á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfbodaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyírín sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazól hafa ekki áhrif á umbrot þess.

Næmi *in vitro*

In vitro sýnir flúkónazól sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum tegundum *Candida* (þ.m.t. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi mjög breytilegt og *C. krusei* er ónæmur gegn flúkónazóli.

Flúkónazól er einnig virkt *in vitro* gegn *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* ásamt landlægu myglusveppunum *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í dýratilraunum hafa sést tengsl milli MIC gilda og virkni gegn tilraunasýkingum með *Candida* tegundum. Í klínískum rannsóknum hefur sést nánast 1:1 línulegt samband milli AUC og skammts af flúkónazóli. Einnig er beint en ófullkomið samband milli AUC eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar sveppasýkingar í munni og í minna mæli sveppasýkingar í blóði við meðhöndlun. Af svipuðum ástæðum er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa hátt MIC fyrir flúkónazól.

Leið(ir) til ónæmis

Candida tegundir hafa þróað með sér nokkrar leiðir til ónæmis gegn azól sveppalyfjum. Þekkt er að sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri af þessum leiðum hafa háan lágmarks heftistyrk (minimum inhibitory concentrations; MIC) flúkónazóls, sem hefur neikvæð áhrif á virkni *in vivo* og klínískt.

Tilkynnt hefur verið um ofanáýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft eru ekki næmar gegn flúkónazóli (t.d. *Candida krusei*). Í slíkum tilfellum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

Viðmið (samkvæmt EUCAST)

Á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif, næmi *in vitro* og klíníska svörun hefur Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum – Undirnefnd um næmispróf á sveppum (EUCAST-AFST; European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ákvarðað viðmið fyrir flúkónazól fyrir *Candida* tegundir (EUCAST skýrsla um flúkónazól (2007)-útgáfa 2). Þeim hefur svo verið skipt í tegundaósertæk viðmið, sem hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda, og

tegundasértæk viðmið fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Viðmiðin eru sýnd í töflunni hér að neðan:

Sveppalyf	Tegundasértæk viðmið (S</R>)					Tegundaósertæk viðmið ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	ÓU	--	2/4	2/4	2/4

S = Næmar, R = Ónæmar

A = Tegundaósertæk viðmið hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreind sértæk viðmið.

-- = Ekki er mælt með næmisprófun, þar sem tegundin hentar ekki til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

ÓU = Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort tegundin hentar til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

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

Hámarksþéttni í plasma næst eftir 0,5 – 1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmabéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Stöðug plasmabéttni næst að 90% eftir töku eins skammts daglega í 4-5 daga. Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta sólarhring) sem er tvöfaldur venjulegur sólarhringskammtur næst plasmabéttni sem er um 90% af stöðugri plasmabéttni á öðrum degi.

Dreifing

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

Flúkónazól dreifist vel um alla líkamsvökva sem rannsakaðir hafa verið. Þéttni flúkónazóls í munnvatni og hráka er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er þéttni flúkónazóls í heila-mænuvökva um 80% af plasmabéttni.

Í hornlagi húðar, yfir- og undirhúð og í svita næst há þéttni flúkónazóls, sem er hærrí en þéttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var þéttni flúkónazóls eftir 12 daga 73 µg/g og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var þéttin enn 5,8 µg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var þéttni flúkónazóls í hornlagi húðar 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var þéttin enn 7,1 µg/g.

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

Umbrot

Flúkónazól er aðeins brotið niður að litlu leyti. Aðeins 11% af geislavirkum skammti eru skilin út í þvagi í breyttu formi. Flúkónazól er sértækur hemill ísóensímanna CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19.

Útskilnaður

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klukkustundir. Lyfið skilst að mestu út um nýru og skilst um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

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

Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 20 ml/mín) var helmingunartími aukinn úr 30 í 98 klukkustundir. Af þeim sökum er nauðsynlegt að minnka skammta. Hægt er að fjarlægja flúkónazól með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klukkustundir hafa u.þ.b. 50% af flúkónazóli verið fjarlægð úr blóðinu.

Lyfjahvörf hjá börnum

Lagt var mat á lyfjavarfaniðurstöður hjá 113 börnum í fimm rannsóknum; 2 stakskammta rannsóknum, 2 fjölskammta rannsóknum og 1 rannsókn hjá fyrirburum. Niðurstöður úr 1 rannsókn var ekki hægt að túlka vegna breytinga á samsetningu lyfsins á meðan á rannsókninni stóð. Frekari gögn voru einnig tiltæk úr rannsókn í tengslum við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt (compassionate use).

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

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

Lyfjahvörf hjá öldruðum

Rannsókn var gerð á lyfjahvörfum hjá 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu samtímis þvagræsilyf. C_{max} var 1,54 µg/ml og náðist 1,3 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Meðalgildi AUC var 76,4 + 20,3 µg•klst/ml, og meðallengd helmingunartíma var 46,2 klukkustundir. Þessi lyfjavarfagildi eru hærri en hliðstæð gildi hjá heilbrigðum ungum karlkyns sjálfboðaliðum. Samtímis gjöf þvagræsilyfja olli ekki marktækum breytingum á AUC eða C_{max} . Að auki voru gildi fyrir úthreinsun kreatínins (74 ml/mín), hlutfall lyfsins sem skildist óbreytt út í þvagi (0-24 klukkustundir, 22%) og mat á úthreinsun flúkónazóls um nýru (0,124 ml/mín/kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Þannig virtist breytt meðhöndlun flúkónazóls hjá öldruðum tengjast minni nýrnastarfsemi hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í forklínískum rannsóknum sáust aðeins við útsetningu sem var talin vera það mikið umfram þá útsetningu sem gera má ráð fyrir hjá mönnum að hún hefði ekki þýðingu fyrir klíniska notkun.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum, sem fengu skammta sem námu 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag í inntöku í 24 mánuði (u.þ.b. 2-7 faldur sá skammtur sem mælt er

með notkun á handa mönnum). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlrottum sem höfðu verið meðhöndlaðar með 5 og 10 mg/kg/dag.

Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- og kvenrotta sem gefnir voru 5, 10 eða 20 mg/kg skammtar daglega með inntöku eða 5, 25 eða 75 mg/kg skammtar daglega í æð.

Engin áhrif sást á fóstur við 5 eða 10 mg/kg skammta; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fjölgun rifbeina, vikkun nýraskjóðu) og seinkun beinmyndunar sást við 25 and 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg var fósturdauði hjá rottum aukinn og meðal vansköpunar voru bugðótt rifbein, klofinn gómur og óeðlileg beinmyndun í höfði og andliti. Lítilleg seinkun á goti sást við 20 mg/kg skammta til inntöku og hjá nokkrum mæðrum, sem fengu 20 mg/kg eða 40 mg/kg skammta í æð varð got erfitt eða dróst á langinn. Gottroflanirnar endurspegluðust í dálítilli fjölgun unga, sem fæddust dauðir og fækkun á fjölda nýfæddra unga sem lifðu eftir að þessir skammtar höfðu verið notaðir. Áhrifin á fæðingar hjá rottum eru í samræmi við tegundasérhæfða östrógenlækkandi eiginleika sem stórir skammtar af flúkónazóli hafa í för með sér. Hliðstæðar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum sem fengið hafa flúkónazól. (Sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Títantvíoxíð (E171)

Xantangúmmí

Natríumsítrat

Vatnsfrí sítrónusýra

Natríumbensóat

Náttúrulegt appelsínubragðefni (inniheldur appelsínuolíu og maltódestrín).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Geymsluþol mixtúruðufts, dreifu er 24 mánuðir.

Geymsluþol fullbúinnar dreifu er 28 dagar.

Fullbúin dreifa: Geymið við lægri hita en 30°C, má ekki frjósa.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Mixtúruduft, dreifa 10 mg/ml og 40 mg/ml (60 ml flaska): Geymið við lægri hita en 25°C.

Mixtúruduft, dreifa 10 mg/ml (175 ml flaska): Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið flöskuna vel lokaða.

Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluskilyrði lyfsins eftir blöndun.

6.5 Gerð íláts og innihald

60 ml eða 175 ml flaska úr háþétni pólýetýleni (HDPE), annað hvort með barnheldu loki eða skrúftappa úr áli, sem inniheldur hvítt eða beinhvítt mixtúruduft, sem gefur hvíta eða beinhvíta mixtúru með appelsínubragði eftir blöndun.

Diflucan og tengd heiti 10 mg/ml mixtúruðuft, dreifa:

60 ml flaska inniheldur 24,4 g af mixtúruðufti, dreifu. Eftir blöndun er rúmmál mixtúrunnar 40 ml, af því eru 35 ml nýtanlegir.

175 ml flaska inniheldur 67,1 g af mixtúruðufti, dreifu. Eftir blöndun er rúmmál mixtúrunnar 110 ml, af því eru 100 ml nýtanlegir.

Diflucan og tengd heiti 40 mg/ml mixtúruðuft, dreifa:

60 ml flaska inniheldur 24,4 g af mixtúruðufti, dreifu. Eftir blöndun er rúmmál mixtúrunnar 40 ml, af því eru 35 ml nýtanlegir.

Ekki er vist að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

5 ml mæliskeið og/eða 5 ml kvörðuð sprauta með millistykki sem tengist flöskunni þétt gætu fylgt með 60 ml flöskunni.

Mælistaup fylgir með 175 ml flöskunni.

6.6 Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun og förgun

Blöndunarleiðbeiningar:

Mixtúruðuftið gefur hvíta eða beinhvíta mixtúru með appelsínubragði eftir blöndun.

Fyrir 60 ml flösku:

1. Bankið á flöskuna til að losa um duftið.
2. Bætið litlum skammti af vatni við og hristið kröftuglega. Bætið vatni í flöskuna upp að merkinu (jafngildir því að bæta við 24 ml af vatni)
3. Hristið vel í 1 til 2 mínútur til að fá jafna dreifu.
4. Skrifðu fyrningardagsetningu blandaðrar dreifu á merkimiða flöskunnar (geymsluþol blandaðrar dreifu eru 28 dagar).

Fyrir 175 ml flösku: (á aðeins við ef markaðssett í landinu)

1. Bankið á flöskuna til að losa um duftið.
2. Mælið 66 ml af vatni og bætið því í flöskuna.
3. Hristið vel í 1 til 2 mínútur til að fá jafna dreifu.
4. Skrifðu fyrningardagsetningu blandaðrar dreifu á merkimiða flöskunnar (geymsluþol blandaðrar dreifu eru 28 dagar).

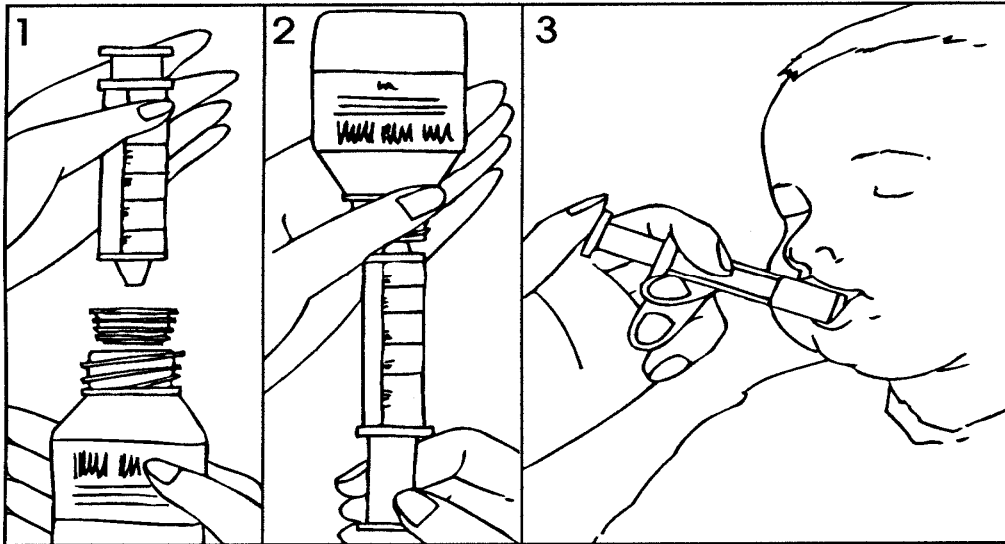
Notkunarleiðbeiningar

Hristið lokaða flöskuna með mixtúrunni fyrir hverja notkun.

Leiðbeiningar um notkun mælisprautunnar: (á aðeins við ef markaðssett í landinu)

Hristið blönduðu mixtúruna vel

1. Opnið flöskuna (öryggislok);
2. Setjið millistykkið á sprautunni í stút flöskunnar (1, 2 – sjá mynd 1);
3. Snúið flöskunni með sprautunni á hvolf og dragið upp það rúmmál sem lækurinn mælti fyrir um (mynd 2). Kvarðinn á sprautunni er í ml.
Ekki má gefa börnum stærri skammt en hámarksdagskammt fyrir fullorðna (sjá kafla 4.2)
4. Fjarlægið sprautuna úr flöskunni;
5. Hægt er að gefa ungum börnum lyfið beint úr sprautunni. Barnið á að vera upprétt meðan lyfið er gefið. Beinið sprautunni að innanverðri kinn og sprautið mixtúrunni hægt upp í barnið (mynd 3). Fyrir eldri börn er hægt að láta lyfið í skeið, sem þau súpa úr.
6. Skolið sprautuna eftir notkun.
7. Lokið flöskunni með öryggislokinu, millistykkið verður eftir í stút flöskunnar.



Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.
Farga á því sem eftir er af mixtúrunni 28 dögum eftir blöndun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 2 mg/ml innrennslislyf, lausn.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

25 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 50 mg flúkónazól.
50 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 100 mg flúkónazól.
100 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 200 mg flúkónazól.
200 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 400 mg flúkónazól.

Hver ml innihaldur 2 mg flúkónazól.

Hjálparefni: Hver ml inniheldur einnig 9 mg af natríum klóríði (jafngildir 0,154 mmól af natríum)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær litlaus lausn, án sýnilegra agna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sveppasýkinga (sjá kafla 5.1).

Diflucan er ætlað til meðhöndlunar eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Mengisbólgu af völdum sætummyglu (cryptococcal meningitis) (sjá kafla 4.4).
- Þekjummyglu *Coccidioidomycosis* (sjá kafla 4.4).
- Ífarandi candidasýkinga.
- Candidasýkinga í slímhúðum, þar með taldar candidasýkingar í munni og koki, candidasýkinga í vélinda, candida í þvagi og langvinnra candidasýkinga í slímhúð og húð.
- Langvinnra rýrandi (atrophic) candidasýkinga í munni (sár af völdum gervitanna) ef tannhirðu og staðbundinni meðferð er áfátt.

Diflucan er ætlað til fyrirbyggjandi eftirtalinna sýkinga hjá fullorðnum:

- Endurvakningu mengisbólgu sýkinga af völdum sætummyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Endurteknum candidasýkingum í munni og koki eða í vélinda hjá sjúklingum með alnæmi sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.
- Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum hjá sjúklingum með langvinna dauðkyrningafæð (svo sem sjúklingum með illkynja blóðsjúkdóma sem fá krabbameinslyfjameðferð og sjúklingum sem fá stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1).

Diflucan er ætlað til eftirtalinnar notkunar hjá nýburum, ungbörnum, smábörnum, börnum og unglingum frá 0 til 17 ára:

Diflucan er notað til meðhöndlunar candidasýkinga í slímhúðum (í munni og koki eða í vélinda), ífarandi candidasýkinga og sætummyglusýkinga og sem fyrirbyggjandi meðferð gegn sveppasýkingum

hjá ónæmisbældum sjúklingum. Diflucan má nota sem viðhaldsmeðferð til að koma í veg fyrir endurvakningu mengisbólgu sýkinga af völdum sætummyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar (sjá kafla 4.4).

Meðferð má hefja áður en niðurstöður ræktana og annarra rannsókna liggja fyrir. Hins vegar skal breyta sýklalyfjameðferð í samræmi við niðurstöður þegar þær liggja fyrir.

Hafa ber í huga opinberar leiðbeiningar um rétta notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtastærð á að ákvarða með hliðsjón af eðli og alvarleika sveppasýkingarinnar. Meðhöndlun sýkinga sem þurfa fjölskammta meðferð skal haldið áfram þar til klínísk einkenni eða niðurstöður úr rannsóknum sýna að virk sveppasýking sé ekki lengur fyrir hendi. Of stutt meðferð getur leitt til endurvakningar virkrar sýkingar.

Fullorðnir

Ábendingar		Skammtar	Meðferðarlengd
Sætummygla	- Meðhöndlun mengisbólgu af völdum sætummyglu.	Hleðsluskammtur: 400 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 200 mg til 400 mg á dag	Yfirleitt a.m.k. 6 til 8 vikur. Við lífshættulegaum sýkingum er hægt að auka dagskammt í 800 mg
	- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu sýkinga af völdum sætummyglu hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar.	200 mg á dag	Ótímabundið í skömmtunum 200 mg á dag
Þekjummygla		200 mg til 400 mg	11 mánuðir og allt að 24 mánuðum eða lengur, mismunandi eftir sjúklingum. Íhuga má að gefa 800 mg á dag við sumum sýkingum, einkum sýkingum í heilahimnu.
Ífarandi candidasýkingar		Hleðsluskammtur: 800 mg á 1. degi Viðhaldsskammtur: 400 mg á dag	Almennt er ráðlagt að meðhöndla candidablóðsýkingar í 2 vikur eftir að fyrstu neikvæðu niðurstöður fást úr blóðræktun og merki og einkenni sem rekja má til candidablóðsýkinga hverfa.

Candidasýkingar í slímhúðum	- Candidasýkingar í munni og koki	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	7 til 21 dagar (þar til candidasýking í munni og koki byrjar að ganga til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candidasýkingar í vélinda	Hleðsluskammtur: 200 mg til 400 mg á fyrsta degi Viðhaldsskammtur: 100 mg til 200 mg á dag	14 til 30 dagar (þar til candidasýking í vélinda hefur gengið til baka). Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Candida í þvagi	200 mg til 400 mg á dag	7 til 21 dagar. Sjúklinga með alvarlega skert ónæmiskerfi má meðhöndla lengur.
	- Langvinnar rýrandi (atrophic) candidasýkingar	50 mg á dag	14 dagar
	- Langvinnar candidasýkingar í slímhúð og húð	50 mg til 100 mg á dag	Allt að 28 dagar. Lengri meðhöndlun ræðst bæði af alvarleika sýkingar eða undirliggjandi ónæmisskerðingar og tegund sýkingar.
Fyrirbyggjandi meðferð gegn endurteknum candidasýkingum í slímhúðum hjá HIV-sýktum sjúklingum í mikill hættu á endursýkingu	- Candidasýkingar í munni og koki	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
	- Candidasýkingar í vélinda	100 mg til 200 mg á dag eða 200 mg þrisvar í viku	Ótímabundið hjá sjúklingum með langvinna ónæmisbælingu.
Fyrirbyggjandi meðferð við candidasýkingum <u>hjá sjúklingum með langvarandi daufkyrningafæð</u>		200 mg til 400 mg	Meðferð ætti að hefjast nokkrum dögum áður en búist er við að vart verði við daufkyrningafæð og halda áfram í 7 daga eftir að hún batnar, eftir að fjöldi daufkyrninga fer yfir 1000 frumur í mm ³ .

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Breyta á skömmtun með tilliti til nýrnastarfsemi (sjá *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Diflucan skilst að mestu leyti óumbreytt út í þvagi. Engar breytingar þarf að gera í þeim tilvikum þar sem einungis er um stakskammtsmeðferð að ræða. Sjúklingum (þar með talin börn) með skerta nýrnastarfsemi, sem eiga að fá fjölskammtameðferð með flúkónazól, á í upphafi að gefa 50 mg til 400 mg hleðsluskammt, samkvæmt ráðlögðum dagskömmtum fyrir viðkomandi ábendingu. Í kjölfar hleðsluskammts skal byggja sólarhringsskammt (háð ábendingu) á eftirfarandi töflu:

Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Hlutfall ráðlagðs skammts
> 50	100%
≤ 50 (ekki himnuskilun)	50%
Regluleg himnuskilun	100% eftir hverja himnuskilun.

Sjúklingar í reglulegri skilun ættu að fá 100% af ráðlögðum skammti eftir hverja skilun, á öðrum dögum ættu þeir að fá minnkaða skammta, með tilliti til kreatínín úthreinsunar.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og því ætti að gæta varúðar við notkun flúkónazól hjá sjúklingum með vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á sólarhring.

Eins og við á um svipaðar sýkingar hjá fullorðnum fer lengd meðferðar eftir klíniskri og sveppafræðilegri svörun. Diflucan er gefið í einum skammti á dag.

Sjá kaflann: *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi* varðandi skammta handa börnum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf flúkónazóls hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (fyrir börn sem oft sýna nýrnavanþroska sjá „Nýburar (0 til 27 daga)“ hér á eftir).

Ungbörn, smábörn og börn (frá 28 daga til 11 ára):

Ábendingar	Skammtar	Leiðbeiningar
- Candidasýkingar í slímhúðum	Upphafsskammtur: 6 mg/kg Viðhaldsskammtur: 3 mg/kg á dag	Nota má upphafsskammt á fyrsta degi til að ná stöðugri blóðþéttni fyrir
- Ífarandi candidasýkingar - Mengisbólga af völdum sætumyglu	Skammtur: 6 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Viðhaldsmeðferð til að fyrirbyggja endurvakningu á mengisbólgu af völdum sætumyglu hjá börnum sem eru í aukinni hættu á að fá endurteknar sýkingar	Skammtur: 6 mg/kg á dag	Fer eftir alvarleika sýkingarinnar
- Fyrirbygging candidasýkinga hjá sjúklingum með skert ónæmiskerfi	Skammtur: 3 til 12 mg/kg á dag	Fer eftir því hve mikil og langvarandi áunna daufkyrningafæðin er (sjá skammta fyrir fullorðna)

Unglingar (frá 12 til 17 ára):

Sá sem ávísar lyfinu þarf að meta hvort réttara sé að miða skömmtun við fullorðna eða börn, eftir þyngd og kynþroska sjúklingsins. Klínískar niðurstöður benda til þess að úthreinsun flúkónazóls sé hraðari hjá börnum en fullorðnum. 100, 200 og 400 mg skammtar hjá fullorðnum gefa sambærilega altæka útsetningu og 3, 6 og 12 mg/kg skammtar hjá börnum.

Nýburar (0 til 27 daga):

Útskilnaður flúkónazóls er hægur hjá nýburum. Fáar lyfjahvarfaniðurstöður styðja þessa skömmtun hjá nýburum (sjá kafla 5.2).

Aldurshópur	Skammtar	Leiðbeiningar
Nýburar (0 til 14 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 72 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 72 klukkustunda fresti.
Nýburar (frá 15 til 27 daga)	Gefa ætti sama skammt í mg/kg og fyrir ungbörn, smábörn og börn, á 48 klukkustunda fresti.	Ekki ætti að gefa stærri skammta en 12 mg/kg á 48 klukkustunda fresti.

Lyfjagjöf

Gefa má Diflucan annaðhvort til inntöku eða sem innrennsli í bláæð og er íkomuleiðin háð klínísku ástandi sjúklingsins. Ekki þarf að breyta skammtastærðum þegar skipt er frá lyfjagjöf í bláæð yfir í inntöku, eða öfugt.

Innrennslishraði á ekki að vera meiri en 10 ml/mín. Diflucan er leyst í 9 mg/ml (0.9%) natríumklóríðlaun til innrennslis, hver 200 mg (100 ml glas) innihalda 15 mmól af hvoru, Na⁺ og Cl⁻. Vegna þess að Diflucan er í þunnri natríumklóríðlaun þarf að huga að innrennslisraða þegar lyfið er gefið sjúklingum sem aðeins mega fá takmarkað magn natríums eða vökva.

Sjá kafla 6.6 varðandi leiðbeiningar um meðhöndlun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, skyldum azólsamböndum eða einhverju hjálparefnum (sjá kafla 6.1).

Ekki má meðhöndla sjúklinga með terfenadíni samtímis fjölskammtameðferð með Diflucan í skömmtum sem eru 400 mg á sólarhring eða stærri, byggt á rannsókn á milliverkunum við fjölskammtameðferð. Samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem eru þekkt fyrir að lengja QT-bilið og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 ensímsins, svo sem cisapríð, astemizól, pímozíð og kinidín og erytrómýcínir frábending hjá sjúklingum sem fá flúkónazól (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Snoðsveppasýking (*tinea capitis*)

Meðhöndlun snoðsveppasýkingar í hörundi eða hári (*tinea capitis*) með flúkónazóli hefur verið rannsökuð hjá börnum. Lyfið reyndist ekki vera betra en griseofulvin og var árangurshlutfall undir 20%. Því ætti ekki að nota Diflucan til að meðhöndla snoðsveppasýkingu í hörundi eða hári.

Sætumygla (*cryptococcosis*)

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á sætumyglu á öðrum stöðum (t.d. lungum og sætumyglu í húð) og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Djúpar landlægar sveppasýkingar

Takmarkaðar vísbendingar eru fyrirbyggjandi um áhrif flúkónazóls til meðferðar á öðrum tegundum landlægra sveppasýkinga eins og *paracoccidiodomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* og *histoplasmosis* og því ekki hægt að ráðleggja skammta.

Nýru

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2)

Lifur og gall

Gæta skal varúðar við notkun Diflucan hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Diflucan tengist í örfáum tilvikum alvarlegum eiturvefnum á lifur, þar á meðal dauða, einkum hjá sjúklingum, sem hafa verið með alvarlegan undirliggjandi sjúkdóm. Engin augljós tengsl virðast vera á milli flúkónazóltengdrar eiturvefnar á lifur og heildarsólarhringsskammts, meðferðarlengdar, kyns

eða aldurs sjúklings. Í flestum tilvikum hafa eiturverkanir flúkónazóls á lifur gengið til baka þegar meðferð er hætt.

Komi fram óeðlilegar niðurstöður úr prófum á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með flúkónazól stendur, skal fylgjast náið með sjúklingi með tilliti til þróunar alvarlegri lifrarskemmda. Upplýsa skal sjúkling um einkenni sem benda til alvarlegra áhrifa á lifur (mikilvæg eru þróttleysi, lystarleysi, viðvarandi ógleði, uppköst og gula). Hætta skal flúkónazól meðferð tafarlaust og hafa samband við lækni.

Hjarta og æðar

Sum azól, þar með talið flúkónazól, hafa verið tengd lengingu QT-bils á hjartarafriti. Eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá lengingu á QT-bili og „*Torsades de Pointes*“ hjá sjúklingum sem fá Diflucan. Þessi tilvik varða alvarlega veika sjúklinga sem eru með marga uppsafnaða áhættuþætti, eins og hjartasjúkdóm, röskun á saltjafnvægi og samtímis notkun annarra lyfja sem gætu hafa haft áhrif.

Gæta skal varúðar við gjöf Diflucan hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem hugsanlega geta valdið hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.3 og 4.5). Ekki má gefa samtímis önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili og sem umbrotna fyrir tilstilli P450 (CYP) 3A4 (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Halofantrín

Sýnt hefur verið fram á að halofantrín í ráðlögðum skömmtum lengir QTc-bil og er umbrotið af CYP3A4. Því er ekki mælt með samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns (sjá kafla 4.5).

Húðviðbrögð

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

Ofnæmi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðaofnæmi (sjá kafla 4.3).

Cýtókróm P450

Flúkónazól er öflugur CYP2C9 hemill og meðalöflugur CYP3A4 hemill. Flúkónazól hamlar einnig CYP2C19. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá Diflucan samtímis lyfjum sem hafa þröngan lækningarlegan glugga og sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5).

Terfenadín

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

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 0,154 mmól af natríum á hvern ml. Þetta þarf að hafa í huga þegar það er gefið sjúklingum á saltsnaudu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja er fráþending

Císapríði: Greint hefur verið frá aukaverkunum á hjarta, þar á meðal „*Torsades de pointes*“ hjá sjúklingum sem fengu flúkónazól samtímis císapríði. Samanburðarrannsókn sýndi fram á að 200 mg af flúkónazóli gefið einu sinni á sólarhring samtímis císapríði 20 mg fjórum sinnum á sólarhring jók

marktækt plasmabættni cisapríðs og lengdi á QTc-bil. Ekki má nota flúkónazól samtímis cisapríði (sjá kafla 4.3).

Terfenadín: Vegna þess að greint hefur verið frá alvarlegum hjartsláttartruflunum (dysrhythmias) í kjölfar lengingar á QTc bili hjá sjúklingum, sem meðhöndlaðir hafa verið með sveppalyfi af flokki azóla samtímis terfenadíni, hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum. Í einni rannsókn þar sem gefin voru 200 mg af flúkónazóli á sólarhring kom ekki fram lenging á QTc bili. Í annarri rannsókn þar sem gefin voru 400 mg og 800 mg af flúkónazóli einu sinni á sólarhring kom í ljós að daglegir flúkónazól skammtar sem eru 400 mg eða stærri auka verulega þéttni terfenadíns í plasma þegar lyfin eru tekin samtímis. Ekki má nota flúkónazól í skömmtum sem eru 400 mg eða stærri samtímis terfenadíni (sjá kafla 4.3). Fylgjast á náið með sjúklingum sem fá terfenadín samtímis flúkónazóli í skömmtum sem eru minni en 400 mg á dag.

Astemizól: Samtímis meðferð með flúkónazóli og astemizóli getur minnkað úthreinsun astemizóls. Sú aukning plasmabættni astemizóls sem af henni leiðir getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes“. Ekki má nota flúkónazól samtímis astemizóli (sjá kafla 4.3).

Pímózíð: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og pímózíði valdið hömlun á umbroti pímózíðs. Aukning á plasmabættni pímózíðs getur leitt til lengingar á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis pímózíði (sjá kafla 4.3).

Kinidín: Þrátt fyrir að ekki hafi verið framkvæmdar *in vitro* eða *in vivo* rannsóknir, getur samtímis meðferð með flúkónazóli og kinidíni valdið hömlun á umbroti kinidíns. Notkun kinidíns hefur verið tengd lengingu á QT-bili og í mjög sjaldgæfum tilvikum „Torsades de Pointes.“ Ekki má nota flúkónazól samtímis kinidíni (sjá kafla 4.3).

Erytrómýcín: Við samtímis notkun flúkónazóls og erytrómýcíns eykst hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Ekki má nota flúkónazól samtímis erytrómýcín (sjá kafla 4.3).

Ekki er mælt með samtímis notkun eftirfarandi lyfja

Halofantrín: Flúkónazól getur aukið plasmabættni halofantríns, vegna hömlunaráhrifa á CYP3A4. Samtímis notkun flúkónazóls og halofantríns getur aukið hættu á eiturverkun á hjarta (lenging á QT-bili, „Torsades de Pointes“) og þar með skyndilegum hjartadauða. Forðast skal samtímis notkun þessara lyfja (sjá kafla 4.4).

Samtímis notkun eftirfarandi lyfja krefst fyllstu varúðar og skammtaáðlögunar

Áhrif annarra lyfja á flúkónazól

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

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

Áhrif flúkónazóls á önnur lyf

Flúkónazól er öflugur hemill cýtókróm P450 (CYP) ísóensímsins 2C9 og miðlungi öflugur hemill ísóensímsins CYP3A4. Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19. Auk milliverkana sem greint hefur verið frá/skráðar og nefndar eru hér fyrir neðan er hættu á aukinni plasmabættni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4 við samtímis gjöf með flúkónazóli. Því skal gæta varúðar

og fylgjast náið með sjúklingum við notkun þessara lyfjasamsetninga. Vegna langs helmingunartíma flúkónazóls vara ensímhamlandi áhrif flúkónazóls í 4-5 daga eftir að meðferð með flúkónazóli er hætt (sjá kafla 4.3).

Alfentaníl: Við samtímis meðferð með flúkónazóli (400 mg) og alfentaníli í bláæð (20 µg/kg) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst AUC₁₀ fyrir alfentaníl tvöfalt, sennilega vegna hömlunar flúkónazóls á CYP3A4. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta alfentaníls.

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

Amfótericín B: Við samtímis notkun flúkónazóls og amfótericíns B hjá sýktum eðlilegum og ónæmisbældum músum komu fram eftirfarandi niðurstöður: lítil samleggjandi verkun á sveppasýkingu við altæka (systemic) sýkingu með *C. Albicans*, engin milliverkun við innankúpusýkingu með *Cryptococcus neoformans* og andverkun milli þessara tveggja lyfja við altæka sýkingu með *A. fumigatus*. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Segavarnarlyf: Eins og á við um önnur azól-sveppaeyðandi lyf, hefur reynsla eftir markaðssetningu sýnt fram á blæðingartilfelli (marblettir, blóðnasir, blæðingar í meltingarvegi, blóð í þvagi og sortusaur) í tengslum við aukinn prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá flúkónazól samtímis warfaríni. Við samtímis meðferð með flúkónazóli og warfaríni lengdist prótrómbíntími allt að tvöfalt, sennilega vegna hömlunar á umbroti warfaríns af völdum CYP2C9. Fylgjast skal náið með prótrómbíntíma hjá sjúklingum sem fá segavarnarlyf af kúmarín-gerð samtímis flúkónazóli. Nauðsynlegt getur verið að minnka warfarín skammta.

Benzodíazepín (stuttverkandi), þ.e. mídazolám, tríazolám: Eftir gjöf mídazoláms til inntöku, olli flúkónazól töluverðri aukningu á þétni mídazoláms ásamt auknum hughreyfiáhrifum. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg og mídazoláms 7,5 mg jók AUC fyrir mídazolám 3,7-falt og helmingunartíma 2,2-falt. Samtímis inntaka flúkónazóls 200 mg á sólarhring og tríazoláms 0,25 mg jók AUC fyrir tríazolám 4,4-falt og helmingunartíma 2,3-falt. Við samtímis meðferð með flúkónazóli hafa sést aukin og lengd áhrif af tríazolámi. Ef samtímis meðferð með benzodíazepíni er nauðsynleg hjá sjúklingum sem eru á meðferð með flúkónazóli skal íhuga hvort gefa þurfi minni benzodíazepín skammt, og fylgjast skal náið með sjúklingnum.

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

Kalsíumgangablokkar: Sumir díhýdrópýridín kalsíumgangalokar (nifedipín, isradipín, amlódipín, verapamíl og felódipín) umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Flúkónazól getur hugsanlega aukið altæka útsetningu fyrir kalsíumgangalokum. Mælt er með reglulegu eftirliti með aukaverkunum.

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

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

Fentanýl: Greint hefur verið frá einu dauðsfalli af völdum fentanýleitrunar sem hugsanlega stafaði af milliverkun fentanýls og flúkónazóls. Hjá heilbrigðum einstaklingum var ennfremur sýnt fram á að flúkónazól seinkaði marktækt útskilnaði fentanýls. Aukin þétni fentanýls getur leitt til öndunarbælingar. Fylgjast skal náið með sjúklingum vegna hugsanlegrar hættu á öndunarbælingu. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga fentanýlskammta.

HMG-CoA redúktasahemlar: Aukin hættta er á vöðvakvilla og rákvöðvalýsu við samtímis notkun flúkónazóls og HMG-CoA redúktasahemla, sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, þar með talið atorvastatín og simvastatín, eða fyrir tilstilli CYP2C9, þar með talið flúvastatín. Ef samtímis meðferð er nauðsynleg, skal fylgjast með sjúklingnum með tilliti til einkenna vöðvakvilla og rákvöðvalýsu og fylgjast vel með kreatínínkínasa gildum. Hættta skal meðferð með HMG-CoA redúktasahemlum ef fram kemur marktæk aukning á kreatínínkínasa, eða grunur eða staðfest vitneskja er um vöðvakvilla/rákvöðvalýsu.

Ónæmisbælandi lyf (þ.e. ciklósporín, everólímus, sírólímus og takrólímus):

Ciklósporín: Flúkónazól eykur marktækt þéttni og AUC ciklósporíns. Við samtímis meðferð með flúkónazóli 200 mg á sólarhring og ciklósporíni (2,7 mg/kg/dag) jókst AUC fyrir ciklósporín 1,8 falt. Nota má lyfin samtímis ef skammtar ciklósporíns eru minnkaðir til samræmis við þéttni ciklósporíns.

Everólímus: Þó það hafi hvorki verið rannsakað *in vivo* né *in vitro*, getur flúkónazól hugsanlega aukið plasmáþéttni everólímus vegna hömlunar á CYP3A4.

Sírólímus: Flúkónazól eykur plasmáþéttni sírólímus, líklegast með því að hamla umbroti sírólímus fyrir tilstilli CYP3A4 og P-glycópóteins. Nota má lyfin samtímis með því að aðlaga skammta af sírólímus, með tilliti til verkunar og þéttnimælinga.

Takrólímus: Flúkónazól getur hugsanlega aukið sermisþéttni takrólímus eftir inntöku allt að 5-falt vegna hömlunar umbrots takrólímus um CYP3A4 í þörmum. Engar marktækar breytingar hafa komið fram á lyfjahvörfum ef takrólímus er gefið í bláæð. Hækkað takrólímus-innihald tengist eiturverkun á nýru. Minnka skal skammta af takrólímus til inntöku, með tilliti til takrólímusþéttni.

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

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

Bólguþandi gigtarlyf sem ekki eru sterar (NSAID): Við samhliða meðferð með flúkónazóli jókst C_{max} fyrir flúrbíprófen um 23% og AUC um 81% samanborið við gjöf flúrbíprófens eingöngu. Sömuleiðis jókst C_{max} um 15% og AUC um 82% fyrir lyfjafræðilega virka handhverfu [S-(+)-íþúprófen], þegar flúkónazól var gefið samtímis óljósvirku (racemic) íþúprófeni (400 mg) samanborið við gjöf óljósvirks íþúprófens eingöngu.

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

Fenýtóín: Flúkónazól hamlar umbroti fenýtóíns um lifur. Við samtímis endurtekna gjöf 200 mg af flúkónazóli og 250 mg af fenýtóíni í bláæð jókst AUC_{24} fyrir flúkónazól um 75% og C_{min} um 128%. Við samtímis meðferð er mælt með að fylgst sé með fenýtóíngildi til að útiloka að sjúklingurinn verði fyrir eiturverkun af völdum fenýtóíns.

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

Rífabútín: Flúkónazól eykur þéttni rífabútíns í sermi, sem leiðir til allt að 80% aukningar AUC rífabútíns. Greint hefur verið frá æðahjúpsbólgu (uveitis) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið

með flúkónazóli samtímis rífabútíni. Við samsetta meðferð er mælt með auknu eftirliti með eiturverkunum af völdum rífabútíns.

Sakvínavír: Flúkónazól eykur AUC fyrir sakvínavír um u.þ.b. 50% og C_{max} um u.þ.b. 55% vegna hömlunar umbrots sakvínavírs í lifur fyrir tilstilli CYP3A4 og hömlunar P-glýcópóteins. Milliverkanir við sakvínavír/rítónavír hafa ekki verið rannsakaðar og gætu verið öflugri. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga sakvínavír skammta.

Súlfónýlúreasambönd: Í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur komið í ljós að flúkónazól eykur helmingunartíma súlfónýlúreasambanda til inntöku í sermi ef lyfin eru notuð samtímis (t.d. klórprópamíð, glíbenklamíð, glipizíð, tolbútamíð). Mælt er með tíðu eftirliti með blóðsykri og viðeigandi minnkun súlfónýlúrea skammts við samsetta meðferð.

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

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

Vítamín A: Hjá einum sjúklingi sem fékk samtímis meðferð með all-trans-retinoic sýru (sýruformi A-vítamíns) og flúkónazóli, komu fram aukaverkanir á miðtaugakerfi, í formi falsks heilaæxlis (pseudotumor cerebri), sem hvarf þegar meðferð með flúkónazóli var hætt. Gefa má vítamín A og flúkónazól samtímis ef fylgst er náið með hvort aukaverkanir frá miðtaugakerfinu koma fyrir.

Vorikónazól (CYP2C9 og CYP3A4 hemill): Þegar 8 heilbrigðum karlkyns einstaklingum var gefið vorikónazól til inntöku (400 mg á 12 klst fresti í 1 sólarhring, síðan 200 mg á 12 klst fresti í 2,5 sólarhringa) og flúkónazól til inntöku (400 mg á degi 1, síðan 200 mg á 24 klst fresti í 4 daga) jókst C_{max} fyrir vorikónazól að meðaltali um 57% (90% CI: 20%, 107%) og AUC_{τ} fyrir vorikónazól jókst að meðaltali um 79% (90% CI: 40%, 128%). Ekki hefur verið gengið úr skugga um hve mikið þurfi að minnka skammta eða skammtatíðni vorikónazóls og flúkónazóls til að eyða þessum áhrifum. Ráðlagt er að fylgjast með aukaverkunum sem tengjast vorikónazóli ef vorikónazól er notað strax á eftir flúkónazóli.

Zídóvúdín: Flúkónazól eykur C_{max} zídóvúdíns um 84% og AUC um 74%, vegna minnkunar á útskilnaði zídóvúdíns til inntöku um u.þ.b. 45%. Helmingunartími zídóvúdíns lengdist jafnframt um u.þ.b. 128% þegar zídóvúdín og flúkónazól var gefið samtímis. Fylgjast skal með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með þessari samsetningu með tilliti til zídóvúdín-tengdra aukaverkana. Nauðsynlegt getur verið að breyta zídóvúdín-skömmtum.

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

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Tvær rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum þar sem gefnar voru samsettar getnaðarvarnatöflur og endurteknir skammtar af flúkónazóli. Engin áhrif sem máli skipta komu fram á hormónabéttni þegar 50 mg af flúkónazóli voru notuð en hins vegar jókst AUC fyrir etinýlestradíól um 40% og AUC fyrir levónorgestrel um 24% þegar 200 mg af flúkónazóli voru gefin daglega. Því er ólíklegt að endurtekin gjöf flúkónazóls í þessum skömmtum hafi áhrif á virkni samsettra getnaðarvarnataflna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

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

Greint hefur verið frá fjölda fæðingargalla (þ.m.t. stutthöfuð, misvöxtur eyrna, ofvaxin fremri höfuðbeinamót (giant anterior fontanelle), bugða á lærlegg og samvaxin upphandlegsbein (radio-humeral synostosis) hjá börnum mæðra sem meðhöndlaðar voru við þekjumyglu í 3 mánuði eða lengur, með stórum flúkónazól skömmtum (400 – 800 mg/sólarhring). Tengsl flúkónazóls við þessi tilvik eru óljós.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki ætti að nota flúkónazól í hefðbundnum skömmtum eða í skemmri meðferð á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Ekki ætti að nota flúkónazól í stórum skömmtum og/eða í lengri meðferð á meðgöngu nema sjúklingurinn sé hugsanlega í lífshættu.

Brjóstgjöf

Flúkónazól skilst út í brjóstamjólki í þéttni sem er lægri en plasmabéttni. Hægt er að halda brjóstgjöf áfram eftir stakan hefðbundinn 200 mg skammt af flúkónazól eða minni. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð eftir endurtekna notkun eða stóra skammta af flúkónazól.

Frjósemi

Flúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3)

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Diflucan á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Vara ætti sjúklinga við hættu á sundli eða flogum (sjá kafla 4.8) meðan Diflucan er notað og ráðleggja þeim að aka ekki eða stjórna vélum ef vart verður við þessi einkenni.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu (>1/10) aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru höfuðverkur, kviðverkir, niðurgangur, ógleði, uppköst, hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði og útbrot.

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

Líffæraflokkar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar		Blóðleysi	Kyrningahrap, hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð.
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmi.
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst	Of há gildi kólesteróls í blóði, of há gildi þriglýseríða í blóði, blóðkalíumlækkun.
Geðræn vandamál		Svefnhöfgi, svefnleysi.	

Taugakerfi	Höfuðverkur	Krampar, náladofi, sundl, breytingar á bragðskyni.	Skjálfti
Eyru og völundarhús		Svimi	
Hjarta			Torsade de pointes (sjá kafla 4.4), lenging á QT-bili (sjá kafla 4.4)
Meltingarfæri	Kviðverkir, uppköst, niðurgangur, ógleði.	Hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur.	
Lifur og gall	Hækkuð gildi alanín amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi aspartat amínótransferasa (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi alkalísks fosfatasa í blóði (sjá kafla 4.4).	Gallteppa (sjá kafla 4.4), gula (sjá kafla 4.4), hækkuð gildi bílírúbíns (sjá kafla 4.4).	Lifrabílan (sjá kafla 4.4), lifrarfrumudrep (sjá kafla 4.4), lifrabólga (sjá kafla 4.4), lifrarfrumuskemmdir (sjá kafla 4.4).
Húð og undirhúð	Útbrot (sjá kafla 4.4)	Lyfjaútbrot (sjá kafla 4.4), ofsakláði (sjá kafla 4.4), kláði, aukin svitamyndun	Eitrunardrep í húðþekju (sjá kafla 4.4), Steven-Johnsons heilkenni (sjá kafla 4.4), bráð og almenn útþotasótt með graftarbólum (acute generalised exanthematous-pustulosis) (sjá kafla 4.4), skinnflagningsviðbrögð í húð, ofsabjúgur, andlitsbjúgur, hárlos
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvaþrautir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, vanlíðan, slen, hiti.	

Börn

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

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá ofskömmtnun með Diflucan og samtímis hefur verið greint frá ofskynjunum og hegðun sem bar vott um vænisýki.

Við ofskömmtnun getur verið nægilegt að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolon ef nauðsyn krefur).

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

ATC-flokkun

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf, tríazólafleiður. ATC-flokkur: J02AC01

Verkunarháttur

Flúkónazól er sveppalyf af flokki tríazólsambanda. Helsti verkunarháttur þess er hindrun afmetýleringar 14-alfa-lanósteróls af völdum cytókróm P-450 hjá sveppum, sem er nauðsynlegt skref í myndun ergósteróls hjá sveppum. Tengsl eru milli uppsöfnunar 14-alfa-metýlsteróla og taps ergósteróls úr frumhimnu sveppa og getur þetta verið ástæðan fyrir sveppaeyðandi virkni flúkónazóls. Sýnt hefur verið fram á að flúkónazól er sértækara fyrir cytókróm P-450 ensím hjá sveppum en í mismunandi cytókróm P-450 ensímkerfum hjá spendýrum.

Gjöf 50 mg af flúkónazól daglega í allt að 28 daga hefur hvorki áhrif á þéttni testósteróns í plasma hjá karlmönnum né sterapéttni hjá konum á barneignaraldri. 200 mg til 400 mg af flúkónazól á dag hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni stera sem myndast í líkamanum né heldur á svörun við ACTH-örvun hjá heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum. Rannsóknir á milliverkunum við antipyírín sýna að stakir eða endurteknir 50 mg skammtar af flúkónazól hafa ekki áhrif á umbrot þess.

Næmi *in vitro*

In vitro sýnir flúkónazól sveppaeyðandi virkni gegn flestum klínískt algengum tegundum *Candida* (þ.m.t. *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Hjá *C. glabrata* er næmi mjög breytilegt og *C. krusei* er ónæmur gegn flúkónazóli.

Flúkónazól er einnig virkt *in vitro* gegn *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* ásamt landlægu myglusveppunum *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í dýratilraunum hafa sést tengsl milli MIC gilda og virkni gegn tilraunasýkingum með *Candida* tegundum. Í klínískum rannsóknum hefur sést nánast 1:1 línulegt samband milli AUC og skammts af flúkónazóli. Einnig er beint en ófullkomið samband milli AUC eða skammts og árangursríkrar klínískrar svörunar sveppasýkingar í munni og í minna mæli sveppasýkingar í blóði við meðhöndlun. Af svipuðum ástæðum er ólíklegra að árangur náist við meðhöndlun sýkinga af völdum tegunda sem hafa hátt MIC fyrir flúkónazól.

Leið(ir) til ónæmis

Candida tegundir hafa þróað með sér nokkrar leiðir til ónæmis gegn azól sveppalyfjum. Þekkt er að sveppastofnar sem hafa þróað eina eða fleiri af þessum leiðum hafa háan lágmarks heftistyrk (minimum inhibitory concentrations; MIC) flúkónazóls, sem hefur neikvæð áhrif á virkni *in vivo* og klínískt.

Tilkynnt hefur verið um ofanáýkingar (superinfection) með *Candida* tegundum öðrum en *C. albicans*, sem oft eru ekki næmar gegn flúkónazóli (t.d. *Candida krusei*). Í slíkum tilfellum getur þurft að beita öðrum sveppalyfjum.

Viðmið (samkvæmt EUCAST)

Á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif, næmi *in vitro* og klíníska svörun hefur Evrópunefnd um næmisprófanir á örverum – Undirnefnd um næmispróf á sveppum (EUCAST-AFST; European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) ákvarðað viðmið fyrir flúkónazól fyrir *Candida* tegundir (EUCAST skýrsla um flúkónazól (2007)-útgáfa 2). Þeim hefur svo verið skipt í tegundaósertæk viðmið, sem hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda, og

tegundasértæk viðmið fyrir þær tegundir sem oftast tengjast sýkingum hjá mönnum. Viðmiðin eru sýnd í töflunni hér að neðan:

Sveppalyf	Tegundasértæk viðmið (S</R>)					Tegundaósertæk viðmið ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flúkónazól	2/4	ÓU	--	2/4	2/4	2/4

S = Næmar, R = Ónæmar

A = Tegundaósertæk viðmið hafa einkum verið ákvörðuð á grundvelli gagna um lyfjahvörf og lyfhrif og eru óháð MIC gildum einstakra tegunda. Þau á aðeins að nota fyrir tegundir sem ekki hafa skilgreind sértæk viðmið.

-- = Ekki er mælt með næmisprófun, þar sem tegundin hentar ekki til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

ÓU = Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um hvort tegundin hentar til meðhöndlunar með viðkomandi lyfi.

5.2 Lyfjahvörf

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

Frásog

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

Hámarksbéttni í plasma næst eftir 0,5 – 1,5 klst. sé lyfið tekið inn á fastandi maga. Plasmabéttni er í réttu hlutfalli við skammt. Stöðug plasmabéttni næst að 90% eftir töku eins skammts daglega í 4-5 daga. Við gjöf hleðsluskammts (á fyrsta sólarhring) sem er tvöfaldur venjulegur sólarhringskammtur næst plasmabéttni sem er um 90% af stöðugri plasmabéttni á öðrum degi.

Dreifing

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

Flúkónazól dreifist vel um alla líkamsvökva sem rannsakaðir hafa verið. Béttni flúkónazóls í munnvatni og hráka er svipuð og í plasma. Hjá sjúklingum, sem eru með mengisbólgu af völdum sveppa, er béttni flúkónazóls í heila-mænuvökva um 80% af plasmabéttni.

Í hornlagi húðar, yfir- og undirhúð og í svita næst há béttni flúkónazóls, sem er hærrí en béttni í sermi. Flúkónazól safnast upp í hornlagi húðar. Þegar gefinn var 50 mg skammtur einu sinni á dag var béttni flúkónazóls eftir 12 daga 73 µg/g og 7 dögum eftir að meðferð var hætt var béttinn enn 5,8 µg/g. Þegar gefinn var 150 mg skammtur einu sinni í viku var béttni flúkónazóls í hornlagi húðar 23,4 µg/g á 7. degi og 7 dögum eftir 2. skammt var béttinn enn 7,1 µg/g.

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

Umbrot

Flúkónazól er aðeins brotið niður að litlu leyti. Aðeins 11% af geislavirkum skammti eru skilin út í þvagi í breyttu formi. Flúkónazól er sértækur hemill ísóensímanna CYP2C9 og CYP3A4 (sjá kafla 4.5). Flúkónazól hamlar einnig ísóensímið CYP2C19.

Útskilnaður

Helmingunartími flúkónazóls í plasma er u.þ.b. 30 klukkustundir. Lyfið skilst að mestu út um nýru og skilst um 80% af þeim skammti, sem tekinn er inn út í þvagi á óbreyttu formi. Úthreinsun flúkónazóls er í réttu hlutfalli við kreatínín úthreinsun. Ekki hefur verið sýnt fram á umbrotsefni í blóði.

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

Lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 20 ml/mín) var helmingunartími aukinn úr 30 í 98 klukkustundir. Af þeim sökum er nauðsynlegt að minnka skammta. Hægt er að fjarlægja flúkónazól með blóðskilun og í minna mæli með kviðskilun. Eftir blóðskilun í 3 klukkustundir hafa u.þ.b. 50% af flúkónazóli verið fjarlægð úr blóðinu.

Lyfjahvörf hjá börnum

Lagt var mat á lyfjavarfaniðurstöður hjá 113 börnum í fimm rannsóknum; 2 stakskammta rannsóknum, 2 fjölskammta rannsóknum og 1 rannsókn hjá fyrirburum. Niðurstöður úr 1 rannsókn var ekki hægt að túlka vegna breytinga á samsetningu lyfsins á meðan á rannsókninni stóð. Frekari gögn voru einnig tiltæk úr rannsókn í tengslum við notkun lyfsins skv. sérstakri heimild áður en markaðsleyfi var veitt (compassionate use).

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

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

Lyfjahvörf hjá öldruðum

Rannsókn var gerð á lyfjahvörfum hjá 22 þátttakendum, 65 ára eða eldri, sem fengu stakan 50 mg skammt af flúkónazóli til inntöku. Tíu þessara sjúklinga fengu samtímis þvagræsilyf. C_{max} var 1,54 µg/ml og náðist 1,3 klukkustundum eftir að skammtur var gefinn. Meðalgildi AUC var 76,4 + 20,3 µg•klst/ml, og meðallengd helmingunartíma var 46,2 klukkustundir. Þessi lyfjavarfagildi eru hærri en hliðstæð gildi hjá heilbrigðum ungum karlkyns sjálfboðaliðum. Samtímis gjöf þvagræsilyfja olli ekki marktækum breytingum á AUC eða C_{max} . Að auki voru gildi fyrir úthreinsun kreatínins (74 ml/mín), hlutfall lyfsins sem skildist óbreytt út í þvagi (0-24 klukkustundir, 22%) og mat á úthreinsun flúkónazóls um nýru (0,124 ml/mín/kg) almennt lægri hjá öldruðum en hjá ungum sjálfboðaliðum. Þannig virtist breytt meðhöndlun flúkónazóls hjá öldruðum tengjast minni nýrnastarfsemi hjá þessum hópi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Áhrif í forklínískum rannsóknum sáust aðeins við útsetningu sem var talin vera það mikið umfram þá útsetningu sem gera má ráð fyrir hjá mönnum að hún hefði ekki þýðingu fyrir klíniska notkun.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Flúkónazól sýndi engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum og rottum, sem fengu skammta sem námu 2,5, 5 eða 10 mg/kg/dag í inntöku í 24 mánuði (u.þ.b. 2-7 faldur sá skammtur sem mælt er

með notkun á handa mönnum). Aukin tíðni kirtilæxla í lifur kom fram hjá karlrottum sem höfðu verið meðhöndlaðar með 5 og 10 mg/kg/dag.

Eiturverkun á æxlun

Flúkónazól hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- og kvenrotta sem gefnir voru 5, 10 eða 20 mg/kg skammtar daglega með inntöku eða 5, 25 eða 75 mg/kg skammtar daglega í æð.

Engin áhrif sást á fóstur við 5 eða 10 mg/kg skammta; aukning á afbrigðilegri líkamsbyggingu fóstura (fjölgun rifbeina, víkkun nýraskjóðu) og seinkun beinmyndunar sást við 25 and 50 mg/kg og stærri skammta. Við skammta á bilinu 80 mg/kg til 320 mg/kg var fósturdauði hjá rottum aukinn og meðal vansköpunar voru bugðótt rifbein, klofinn gómur og óeðlileg beinmyndun í höfði og andliti. Lítilleg seinkun á goti sást við 20 mg/kg skammta til inntöku og hjá nokkrum mæðrum, sem fengu 20 mg/kg eða 40 mg/kg skammta í æð varð got erfitt eða dróst á langinn. Gottruflanirnar endurspegluðust í dálítilli fjölgun unga, sem fæddust dauðir og fækkun á fjölda nýfæddra unga sem lifðu eftir að þessir skammtar höfðu verið notaðir. Áhrifin á fæðingar hjá rottum eru í samræmi við tegundasérhæfða östrógenlækkandi eiginleika sem stórir skammtar af flúkónazóli hafa í för með sér. Hliðstæðar hormónabreytingar hafa ekki sést hjá konum sem fengið hafa flúkónazól. (Sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Natríum hýdroxíð (til stillingar sýrustigs).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Hettuglös úr gleri: 5 ár.
Plasthúðaðir PVC pokar: 18 mánuðir.

Lyfið er einnota eingöngu. Farga á allri ónotaðri innrennslislausn eftir opnun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Hettuglös úr gleri: Má ekki frjósa.
Plasthúðaðir PVC pokar: Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða innrennslislausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C – 8°C nema þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildar smitgátaraðstæður.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnæ innrennslisbettuglös úr gleri af gerð I, lokuð með gúmmítappa og álhettu.
Plasthúðaðir PVC pokar.

Pakkningastærðir: 30, 50, 100 eða 250 ml hettuglös úr gleri
1, 5, 10 eða 20 plasthúðaðir PVC pokar (100 eða 200 ml).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Flúkónazól innrennslislausn er samrýmanleg eftirtöldum lausnum til gjafar í æð:

- a) Dextrósi 5% og 20%
- b) Ringers lausn
- c) Hartmanns lausn
- d) Kalíumklóríð í dextrósa
- e) Natríumbíkarbónat 4,2% og 5%
- f) Aminosyn 3,5%
- g) Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (kviðskilunarlausn 6,36%)

Gefa má flúkónazól með innrennsli um sömu slöngu og ofantaldar lausnir. Þó enginn sérstakur ósamrýmanleiki sé þekktur er ekki mælt með að blanda lyfinu við önnur lyf fyrir innrennsli.

Innrennslislausnin er einnota eingöngu.

Þynna á lausnina að viðhafðri smitgát. Fyrir notkun á að skoða lausnina með tilliti til sýnilegra agna eða mislitunar. Eingöngu má nota lausnina ef hún er tær og laus við agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (hylki)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 150 mg hörð hylki
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 150 mg fluconazol.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 150 mg hörð hylki
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (hylki)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 150 mg hörð hylki
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (hylki)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 50 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 100 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 150 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 200 mg hörð hylki
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg fluconazol
Hvert hart hylki inniheldur 100 mg fluconazol
Hvert hart hylki inniheldur 150 mg fluconazol
Hvert hart hylki inniheldur 200 mg fluconazol

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki.
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eða 500 hylki, hörð.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilsfang}

<{sími}>

<{fax}>

<{netfang}>

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 50 mg Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 100 mg
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 150 mg Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 200 mg

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (hylki)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 50 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 100 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 150 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 200 mg hörð hylki
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja (5 mg/ml mixtúra, lausn)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 5 mg/ml mixtúra, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af mixtúru inniheldur 5 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa og glýseról.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lausn til inntöku.
1 flaska – 150 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir opnun má nota Diflucan að hámarki í 30 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 5 mg/ml

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á flösku (5 mg/ml mixtúra, lausn)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 5 mg/ml mixtúra, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af mixtúru inniheldur 5 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa og glýseról.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lausn til inntöku.
1 flaska – 150 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir opnun má nota Diflucan að hámarki í 30 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja (10 mg/ml mixtúruduft, dreifa - 60 ml og 175 ml flöskur)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 10 mg/ml mixtúruduft, dreifa.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]
Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af tilbúinni mixtúru inniheldur 10 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa.

1 flaska – 35 ml mixtúra eftir blöndun

1 flaska – 100 ml mixtúra eftir blöndun

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Farga á því sem eftir er af mixtúrunni 28 dögum eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Mixtúruduft (60 ml flaska): Geymið við lægri hita en 25°C.

Mixtúruduft (175 ml flaska): Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið glasið vel lokað.

Blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 30°C, má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 10 mg/ml

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á flösku (10 mg/ml mixtúruduft, dreifa - 60 ml og 175 ml flöskur)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 10 mg/ml mixtúruduft, dreifa.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]
Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af tilbúinni mixtúru inniheldur 10 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa.
1 flaska – 35 ml mixtúra eftir blöndun
1 flaska – 100 ml mixtúra eftir blöndun

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Farga á því sem eftir er af mixtúrunni 28 dögum eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Mixtúruduft (60 ml flaska): Geymið við lægri hita en 25°C.

Mixtúruduft (175 ml flaska): Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið flöskuna vel lokaða.

Blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 30°C, má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja (40 mg/ml mixtúruduft, dreifa - 60 ml flaska)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af tilbúinni mixtúru inniheldur 40 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa.
1 flaska – 35 ml mixtúra eftir blöndun

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Farga á því sem eftir er af mixtúrunni 28 dögum eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Mixtúruduft: Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið flöskuna vel lokaða.

Blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 30°C, má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa.
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði á flösku (40 mg/ml mixtúruduft, dreifa - 60 ml flaska)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af tilbúinni mixtúru inniheldur 40 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa.
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, dreifa.
1 flaska – 35 ml mixtúra eftir blöndun

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku eftir blöndun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Farga á því sem eftir er af mixtúrunni 28 dögum eftir blöndun.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Mixtúruduft: Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið flöskuna vel lokaða.

Blönduð mixtúra: Geymið við lægri hita en 30°C, má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (i.v. 30, 50, 100 eða 250 ml hettuglös úr gleri, 100 og 200 ml PVC pokar)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 2 mg/ml innrennslislyf, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml. inniheldur 2 mg fluconazol

25 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 50 mg fluconazol.
50 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 100 mg fluconazol.
100 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 200 mg fluconazol.
200 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 400 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf og natríum hýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas – 25 ml lausn
1 hettuglas – 50 ml lausn
1 hettuglas – 100 ml lausn
1 hettuglas – 200 ml lausn
5, 10, 20 PCV pokar – 100 ml lausn
5, 10, 20 PCV pokar – 200 ml lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

(Hettuglös úr gleri) Má ekki frjósa

(Plasthúðaðir PVC pokar) Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

Merkimiði (i.v. 50, 100 eða 250 ml hettuglös úr gleri, 100 og 200 ml PVC pokar)

1. HEITI LYFS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 2 mg/ml innrennslislyf, lausn.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 2 mg fluconazol.
50 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 100 mg fluconazol.
100 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 200 mg fluconazol.
200 ml af innrennslislyfi, lausn innihalda 400 mg fluconazol.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf og natríum hýdroxíð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas – 50 ml lausn
1 hettuglas – 100 ml lausn
1 hettuglas – 200 ml lausn
1plasthúðaður PCV poki – 100 ml lausn
1plasthúðaður PCV poki – 200 ml lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

(Hettuglös úr gleri) Má ekki frjósa

(Plasthúðaðir PVC pokar) Geymið við lægri hita en 30°C. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS (i.v. - 30 ml hettuglas úr gleri)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 2 mg/ml innrennslislyf, lausn.
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fluconazol

Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

25 ml lausn

6. ANNÆÐ

FYLGISEDILL

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 150 mg hörð hylki

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

flúkónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Diflucan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Diflucan
3. Hvernig taka á Diflucan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diflucan
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM DIFLUCAN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Diflucan tilheyrir flokki sveppalyfja. Virka efnið er flúkónazól.

Diflucan er notað hjá fullorðnum til að meðhöndla sýkingar af völdum sveppa. Gersveppurinn *Candida* er algengasta orsök sveppasýkinga.

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla sveppasýkingu á kynfærum, sýkingu í leggöngum eða á getnaðarlim.

2. ÁÐUR EN BYRJAÐ ER AÐ TAKA DIFLUCAN

Ekki má taka Diflucan

- ef þú ert með ofnæmi fyrir flúkónazóli, öðrum lyfjum sem þú hefur tekið við sveppasýkingum eða einhverju öðru innihaldsefni Diflucan. Einkenni gætu meðal annars verið kláði, roði í húð eða öndunarerfiðleikar.
- ef þú tekur astemizól eða terfínadín (andhistamínlyf við ofnæmi)
- ef þú tekur císapríð (lyf við óþægindum í maga)
- ef þú tekur pimozíð (lyf við geðkvillum)
- ef þú tekur kinidín (lyf við hjartsláttartruflun)
- ef þú tekur erýtrómýcín (sýklalyf)

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Diflucan

Láttu lækninn vita ef þú

- ert með lifrar- eða nýrnakvilla.
- ert með hjartakvilla, þ.m.t. hjartsláttartruflun.
- hefur óeðlilega þéttni kalíums, kalsíums eða magnesíums í blóði.
- færð alvarleg húðviðbrögð (kláða, roða í húð eða öndunarerfiðleika)

Börn

Þó þetta lyf sé ætlað fullorðnum er hægt að nota það hjá unglíngum (12 til 17 ára) ef meðhöndlun er áriðandi og engir hentugir valkostir liggja fyrir og á þá að nota það á sama hátt og hjá fullorðnum.

Notkun annarra lyfja

Láttu lækinn **tafarlaust** vita ef þú tekur astemizól, terfinadín (andhistamínlyf við ofnæmi), císapríð (lyf við óþægindum í maga), pimozíð (lyf við geðkvillum), kinidín (lyf við hjartsláttartruflun) eða erýtrómýcín (sýklalyf). Ekki má taka þessi lyf ásamt Diflucan (sjá kaflann „Ekki má taka Diflucan“).

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Diflucan.

Gakktu úr skugga um að læknir þinn viti af því ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- rifampicín eða rífabútín (sýklalyf)
- alfentaníl, fentanýl, (svæfingalyf)
- amitríptýlín, nortríptýlín (þunglyndislyf)
- amfótericín B, vorikónazól (sveppalyf)
- blóðþynnningarlyf til varnar blóðtappa (warfarín og svipuð lyf)
- benzodíazepín (míðazolam, tríazolam eða svipuð lyf), svefnlyf og kvíðastillandi lyf
- carbamazepín, fenýtóín (flogaveikilyf)
- nífedipín, isradipín, amlódipín, felódipín og lósartan (lyf við of háum blóðþrýstingi)
- cíclósporín, everólímus, sírólímus eða tacrólímus (til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra)
- cýklófosfamíð, vinca alkalóíðar (vincristín, vinblastín og svipuð lyf), krabbameinslyf
- halofantrín (malaríulyf)
- statín (atorvastatín, simvastatín og flúvastatín og svipuð lyf), við of háu kólesteróli í blóði
- metadón (verkjalyf)
- celecoxib, flúrþíprófen, naproxen, íbúprófen, lornoxicam, meloxicam, diklófenac (bólguýðandi lyf sem ekki eru sterar)
- getnaðarvarnalyf til inntöku
- prednisón (steralyf)
- zidovúdín, einnig þekkt sem AZT; saquínavír (notað hjá alnæmissjúklingum)
- sykursýkilyf svo sem klóróprópamíð, glíbenklamíð, glípízíð eða tolbutamíð
- teófýllín (astmalyf)
- A vítamín (fæðubótarefni)

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef Diflucan er tekið með mat eða drykk

Lyfið er hægt að taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstagjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð, ert að reyna að verða þunguð eða ert með barn á brjósti. Þú átt ekki að taka Diflucan nema læknirinn mæli svo fyrir ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Við akstur og notkun véla verður að hafa í huga að einstaka sinnum getur lyfið valdið sundli eða krömpum.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Diflucan

Lyfið inniheldur lítið magn af laktósa (mjólkursykri). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skaltu hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. HVERNIG TAKA Á DIFLUCAN

Takið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Gleypa á hylkið heilt með glasi af vatni.

Fullorðnir

150 mg stakur skammtur.

Læknar ávísar stundum öðrum skömmtum en hér eru sýndir. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja læknum eða lyfjafræðing.

Aldraðir

Gefa á venjulegan fullorðinsskammt.

Nýrnasjúklingar

Gefa á venjulegan fullorðinsskammt.

Hve fljótt byrjar lyfið að verka?

Sveppasýking í leggöngum

Sýkingin ætti að byrja að ganga til baka innan nokkurra daga – sumar konur finna mun á fyrsta degi. Ef sýkingin batnar ekki á nokkrum dögum ættir þú að leita aftur til læknis.

Sveppasýking á getnaðarlim

Sýkingin ætti að byrja að ganga til baka innan nokkurra daga en það getur tekið allt að eina viku. Ef sýkingin batnar ekki á einni viku ættir þú að leita aftur til læknis.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Ef of mörg hylki eru tekin í einu getur það valdið vanlíðan. Hafið strax samband við lækni eða bráðamóttöku. Einkenni hugsanlegrar ofskömmtunar geta verið að sjá, heyra eða skynja eitthvað sem ekki er raunverulegt og ranghugmyndir (ofskynjanir og ofsóknarkennd hegðun). Nægilegt getur verið að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolun ef þörf krefur).

Ef gleymist að taka Diflucan

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef komið er að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Diflucan valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hjá sumum notendum koma fram **ofnæmisviðbrögð**, þó sjaldgæft sé að þau séu alvarleg. **Láttu lækinn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna einkenna.

- skyndileg hvæsandi öndunarhljóð, öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti
- þroti í augnlokum, í andliti eða á vörum
- kláði um allan líkamann, húðroði eða rauðir flekkir sem klæjar í
- húðútbrot
- alvarleg húðviðbrögð, svo sem útbrot sem valda blöðrum (geta komið fyrir í munni og á tungu).

Diflucan getur haft áhrif á lifur. Einkenni lifrarávandamála eru:

- þreyta
- lystarleysi
- uppköst
- gullitúð húð eða augnhvíta (gula)

Ef eitthvert þessara einkenna kemur fram á að hætta töku Diflucan og **hafa tafarlaust samband við lækni**

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing einnig vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp hér að neðan reynast alvarlegar.

Algengar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum eru taldar hér að neðan:

- höfuðverkur
- óþægindi í maga, niðurgangur, ógleði, uppköst
- hækkuð gildi í lifrarprófum
- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- fækkun á rauðum blóðfrumum, sem veldur föllum húðlit, máttleysi eða mæði
- minnkuð matarlyst
- svefnleysi, syfja
- krampar, sundl, svimi, stingandi tilfinning, náladofi eða doði, breytt bragðskyn
- hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
- vöðvaverkir
- lifrarskemmdir og gullitun húðar og augna (gula)
- rauðkláðapöt (wheals), blöðrumyndun (ofsakláði), kláði, aukin svitamyndun
- þreyta, almenn vanlíðan, hiti

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- of fáar hvítar blóðfrumur, sem hjálpa til við að verjast sýkingum, og blóðfrumur sem hjálpa til við að stöðva blæðingu
- rauður eða fjólblár húðlitur sem getur verið vegna þess að blóðflögur eru of fáar, eða vegna annarra breytinga á blóðfrumum
- lág kalíumgildi í blóði
- breytingar á niðurstöðum efnamælinga í blóði (há gildi kólesteróls og fituefna)
- skjálfti
- óeðlilegt hjartarafrit, breyting í hjartsláttartíðni eða takti

- lifrabílun
- ofnæmisviðbrögð (stundum alvarleg), þ.m.t. útbreidd blöðruútbrot og húðflögnun, alvarleg húðviðbrögð, þroti í vörum eða andliti
- hárlós

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Sjúklingar og aðstandendur þeirra geta einnig tilkynnt aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar.

Leiðbeiningar eru á heimasíðu Lyfjastofnunar (sjá „Aukaverkanir“) www.lyfjastofnun.is

5. HVERNIG GEYMA Á DIFLUCAN

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Diflucan eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólpagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Diflucan

- Virka efnið er flúkónazól.
- Hvert hart hylki inniheldur 150 mg af flúkónazóli.
- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis: laktósa-einhýdrat, maíssterkja, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, natriumlárylsúlfat.

Hylkisskel: Gelatín, títantvíoxíð (E171) og patent blátt V (E131)

Prentblek: Shellac (gljálakk), svart járnnoxíð, N-bútýlalkóhól, vatnsfrítt alkóhól, hreinsað vatn, própýlenglýkól, metýleraður iðnaðarspíri, ísóprópýlalkóhól, sterk ammóníaklausn, kalíum hýdroxíð.

Útlit Diflucan og pakkningastærðir

- Diflucan 150 mg hörð hylki eru blágræn með blágrænni hettu, með áletruðu „FLU-150“ og „Pfizer“ með svörtu bleki.
- Diflucan fæst í þynnupakkningu með einu hylki.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 100 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 150 mg hörð hylki
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 200 mg hörð hylki

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]
flúkónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Diflucan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Diflucan
3. Hvernig taka á Diflucan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diflucan
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM DIFLUCAN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Diflucan tilheyrir flokki sveppalyfja. Virka efnið er flúkónazól.

Diflucan er notað til að meðhöndla sýkingar af völdum sveppa og er einnig hægt að nota til að fyrirbyggja sýkingar af völdum *Candida* sveppa. Gersveppurinn *Candida* er algengasta orsök sveppasýkinga.

Fullorðnir

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) – sjúkdómur í berkjum og lungum
- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eymsli eftir gervitennur.
- Sveppasýkingu á kynfærum – sýking í leggöngum eða á getnaðarlim.
- Sveppasýkingu í húð – t.d. fót sveppi (athlete's foot), búksveppi (ringworm), klofsveppi (jock itch), naglasveppi.

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætumyglu taki sig upp aftur
- koma í veg fyrir að sveppasýking í slímhúðum taki sig upp aftur
- minnka líkur á endurkomu sveppasýkingar í leggöngum
- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega)

Börn og unglíngar (0 til 17 ára)

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok

- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega).
- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætumyglu taki sig upp aftur

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ TAKA DIFLUCAN

Ekki má taka Diflucan

- ef þú ert með ofnæmi fyrir flúkónazóli, öðrum lyfjum sem þú hefur tekið við sveppasýkingum eða einhverju öðru innihaldsefni Diflucan. Einkenni gætu meðal annars verið kláði, roði í húð eða öndunarerfiðleikar.
- ef þú tekur astemizól eða terfínadín (andhistamínlyf við ofnæmi)
- ef þú tekur císapríð (lyf við óþægindum í maga)
- ef þú tekur pimozið (lyf við geðkvillum)
- ef þú tekur kinidín (lyf við hjartsláttartruflun)
- ef þú tekur erytrómýcín (sýklalyf)

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Diflucan

Láttu lækinn vita ef þú:

- ert með lifrar- eða nýrnakvilla.
- ert með hjartakvilla, þ.m.t. hjartsláttartruflun.
- hefur óeðlilega þéttni kalíums, kalsíums eða magnesíums í blóði.
- færð alvarleg húðviðbrögð (kláða, roða í húð eða öndunarerfiðleika)

Notkun annarra lyfja

Láttu lækinn **tafarlaust** vita ef þú tekur astemizól, terfínadín (andhistamínlyf við ofnæmi), císapríð (lyf við óþægindum í maga), pimozið (lyf við geðkvillum), kinidín (lyf við hjartsláttartruflun) eða erytrómýcín (sýklalyf). Ekki má taka þessi lyf ásamt Diflucan (sjá kaflann „Ekki má taka Diflucan“).

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Diflucan. Gakktu úr skugga um að læknir þinn viti af því ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- rifampicín eða rifabútín (sýklalyf)
- alfentaníl, fentanýl, (svæfingalyf)
- amitriptylín, nortriptylín (þunglyndislyf)
- amfótericín B, vorikónazól (sveppalyf)
- blóðþynningarlyf til varnar blóðtappa (warfarín og svipuð lyf)
- benzódíazepín (mídazólám, tríazólám eða svipuð lyf), svefnlyf og kvíðastillandi lyf
- carbamazepín, fenýtóin (flogaveikilyf)
- nífedipín, isradipín, amlódipín, felódipín og lósartan (lyf við of háum blóðþrýstingi)
- cíclósporín, everólímús, sírólímús eða tacrólímús (til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra)
- cýklófosfamíð, vinca alkalóíðar (vincristín, vinblastín og svipuð lyf) sem eru krabbameinslyf
- halofantrín (malaríulyf)
- statín (atorvastatín, simvastatín og flúvastatín og svipuð lyf), við of háu kólesteróli í blóði
- metadón (verkjalyf)
- celecoxib, flúrþiprófen, naproxen, íbúprófen, lornoxicam, meloxicam, diklófenac (bólguþandi lyf sem ekki eru sterar)
- getnaðarvarnalyf til inntöku
- prednisón (steralyf)
- zidovúdín, einnig þekkt sem AZT; saquínavír (notað hjá alnæmissjúklingum)

- sykursýkilyf svo sem klóróprópamíð, glíbenklamíð, glípizíð eða tolbutamíð
- teófýllín (astmalyf)
- A vítamín (fæðubótarefni)

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef Diflucan er tekið með mat eða drykk

Lyfið er hægt að taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð, ert að reyna að verða þunguð eða ert með barn á brjósti. Þú átt ekki að taka Diflucan nema lækinn mæli svo fyrir ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Við akstur og notkun véla verður að hafa í huga að einstaka sinnum getur lyfið valdið sundli eða krömpum.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Diflucan

Lyfið inniheldur lítið magn af laktósa (mjólkursykri). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skaltu hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. HVERNIG NOTA Á DIFLUCAN

Takið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Gleypa á hylkið heilt með glasi af vatni. Best er að taka hylkið á sama tíma á hverjum degi.

Venjulegir skammtar til að meðhöndla mismunandi sýkingar eru sýndir hér að neðan.

Fullorðnir

Sýking	Skammtur
Mengisbólga af völdum sætumyglu (cryptococcus meningitis)	400 mg á fyrsta degi, síðan 200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 6 til 8 vikur eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Til að koma í veg fyrir endurkomu mengisbólgu af völdum sætumyglu	200 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Þekjumygla	200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 11 til allt að 24 mánuði eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	800 mg á fyrsta degi, síðan 400 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eymsli eftir gervitennur	200 mg til 400 mg á fyrsta degi síðan 100 mg til 200 mg á dag þar til þér er sagt að hætta

Sveppasýking í slímhúð – skammtur fer eftir staðsetningu sýkingar	50 mg til 400 mg einu sinni á dag í 7 til 30 daga þar til þér er sagt að hætta
Til að stöðva sýkingu í slímhúð í munni og koki	100 mg til 200 mg einu sinni á dag, eða 200 mg þrisvar í viku meðan þú ert í sýkingarhættu.
Sveppasýking á kynfærum	150 mg í stökum skammti
Til að draga úr endurkomu sveppasýkinga í leggöngum	150 mg þriðja hvern dag, samtals þrjá skammta (1. , 4. og 7. dagur) og síðan einu sinni í viku í 6 mánuði meðan þú ert í sýkingarhættu
Sveppasýkingar í húð og nöglum	Fer eftir sýkingarstað; 50 mg einu sinni á dag, 150 mg einu sinni í viku, 300 mg til 400 mg einu sinni í viku í 1 til 4 vikur (Meðhöndlun fótssvepps getur tekið allt að 6 vikur, meðhöndlun sýkingar í nöglum þarf að halda áfram þar til ný nögl hefur vaxið fram)
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega)	200 mg til 400 mg einu sinni á dag meðan þú ert í sýkingarhættu

Unglingar frá 12 til 17 ára

Notið þann skammt sem læknirinn mælir fyrir um (annað hvort fullorðinsskammt eða barnaskammt).

Börn að 11 ára aldri

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á dag.

Skammturinn miðast við þyngd barnsins í kílóum.

Sýking	Dagskammtur
Sveppasýking í slímhúð og hálsi af völdum <i>Candida</i> – skammtur og meðferðarlengd fer eftir alvarleika og staðsetningu sýkingar	3 mg á hvert kg líkamsþyngdar (gefa má 6 mg á hvert kg líkamsþyngdar á fyrsta degi)
Mengisbólga af völdum sætumyglu (<i>Cryptococcus</i>) eða innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	6 mg til 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> hjá börnum (ef ónæmiskerfi þeirra er veiklað og starfar ekki eðlilega)	3 mg til 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar

Börn 0 til 4 vikna

Notkun hjá 3 to 4 vikna gömlum börnum:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn annan hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar á hverjum 48 klukkustundum.

Notkun hjá börnum yngri en 2 vikna:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn þriðja hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar á hverjum 72 klukkustundum.

Læknar ávísastundum öðrum skömmtum en hér eru sýndir. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

Aldraðir

Gefa á venjulegan fullorðinsskammt nema um nýrnnavandamál sé að ræða.

Nýrnasjúklingar

Læknirinn gæti breytt skammtastærð, með tilliti til nýrnastarfsemi þinnar.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Ef of mörg hylki eru tekin í einu getur það valdið vanlíðan. Hafðu strax samband við lækni eða bráðamóttöku. Einkenni hugsanlegrar ofskömmunar geta verið að sjá, heyra eða skynja eitthvað sem ekki er raunverulegt og ranghugmyndir (ofskynjanir og ofsóknarkennd hegðun). Nægilegt getur verið að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolun ef þörf krefur).

Ef gleymist að taka Diflucan

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef komið er að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Diflucan valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hjá sumum notendum koma fram **ofnæmisviðbrögð**, þó sjaldgæft sé að þau séu alvarleg. **Láttu lækinn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna einkenna.

- skyndileg hvæsandi öndunarhljóð, öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti
- þroti í augnlokum, í andliti eða á vörum
- kláði um allan líkamann, húðroði eða rauðir flekkir sem klæjar í
- húðútbrot
- alvarleg húðviðbrögð, svo sem útbrot sem valda blöðrum (geta komið fyrir í munnni og á tungu).

Diflucan getur haft áhrif á lifur. Einkenni lifrarávandamála eru:

- þreyta
- lystarleysi
- uppköst
- gullitúð húð eða augnhvíta (gula)

Ef eitthvert þessara einkenna kemur fram á að hætta töku Diflucan og **hafa tafarlaust samband við lækni**

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing einnig vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp hér að neðan reynast alvarlegar

Algengar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum eru taldar hér að neðan:

- höfuðverkur
- óþægindi í maga, niðurgangur, ógleði, uppköst
- hækkuð gildi í lifrarprófum
- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- fækkun á rauðum blóðfrumum, sem veldur föllum húðlit, máttleysi eða mæði
- minnkuð matarlyst
- svefnleysi, syfja

- krampar, sundl, svimi, stingandi tilfinning, náladofi eða doði, breytt bragðskyn
- hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
- vöðvaverkir
- lifrarskemmdir og gullitun húðar og augna (gula)
- rauðkláðapot (wheals), blóðrumyndun (ofsakláði), kláði, aukin svitamyndun
- þreyta, almenn vanlíðan, hiti

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- of fáar hvítar blóðfrumur, sem hjálpa til við að verjast sýkingum, og blóðfrumur sem hjálpa til við að stöðva blæðingu
- rauður eða fjólublár húðlitur sem getur verið vegna þess að blóðflögur eru of fáar, eða vegna annarra breytinga á blóðfrumum
- breytingar á niðurstöðum efnamælinga í blóði (há gildi kólesteróls og fituefna)
- lág kalíumgildi í blóði
- skjálfti
- óeðlilegt hjartarafrit, breyting í hjartsláttartíðni eða takti
- lifrabilun
- ofnæmisviðbrögð (stundum alvarleg), þ.m.t. útbreidd blöðruútbrot og húðflögnun, alvarleg húðviðbrögð, þroti í vörum eða andliti
- hárlós

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Sjúklingar og aðstandendur þeirra geta einnig tilkynnt aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar.

Leiðbeiningar eru á heimasíðu Lyfjastofnunar (sjá „Aukaverkanir“) www.lyfjastofnun.is

5. HVERNIG GEYMA Á DIFLUCAN

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Diflucan eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Diflucan

- Virka efnið er flúkónazól.
- Hvert hart hylki inniheldur 50 mg, 100 mg, 150 mg eða 200 mg af flúkónazóli.
- Önnur innihaldsefni eru:

Innihald hylkis: laktósa-einhýdrat, maíssterkja, vatnsfrí kísilkvoða, magnesíumsterat, natríumlárylsúlfat.

Hylkisskel:

50 mg hörð hylki: Gelatín, títantvíoxíð (E171) og patent blátt V (E131)

100 mg hörð hylki: Gelatín, títantvíoxíð (E171), erýtrósín (E127) og patent blátt V (E131)

150 mg hörð hylki: Gelatín, títantvíoxíð (E171) og patent blátt V (E131)

200 mg hörð hylki: Gelatín, títantvíoxíð (E171), erýtrósín (E127) og indígókarmín (E132)

Prentblek: Shellac (gljálakk), svart járnoxíð, N-bútýlalkóhól, vatnsfrítt alkóhól, hreinsað vatn, própýlenglýkól, metýleraður iðnaðarspíri, ísóprópýlalkóhól, sterk ammóníaklausn, kalíum hýdroxíð.

Útlit Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg eða 200 mg harðra hylkja og pakkningastærðir

- Diflucan 50 mg hörð hylki eru hvít með blágrænni hettu, með áletruðu „FLU-50“ og „Pfizer“með svörtu bleki.
- Diflucan 100 mg hörð hylki eru hvít með blárri hettu, með áletruðu „FLU-100“ og „Pfizer“með svörtu bleki.
- Diflucan 150 mg hörð hylki eru blágræn með blágrænni hettu, með áletruðu „FLU-150“ og „Pfizer“með svörtu bleki.
- Diflucan 200 mg hörð hylki eru hvít með rauðblárri hettu, með áletruðu „FLU-200“ og „Pfizer“með svörtu bleki.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg fæst í pakkningum með 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eða 500 hörðum hylkjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fylgiseðillinn var síðast samþykktur .

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 5 mg/ml mixtúra, lausn

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

flúkónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Diflucan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Diflucan
3. Hvernig taka á Diflucan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diflucan
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM DIFLUCAN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Diflucan tilheyrir flokki sveppalyfja. Virka efnið er flúkónazól.

Diflucan er notað til að meðhöndla sýkingar af völdum sveppa og er einnig hægt að nota til að fyrirbyggja sýkingar af völdum *Candida* sveppa. Gersveppurinn *Candida* er algengasta orsök sveppasýkinga.

Fullorðnir

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) – sjúkdómur í berkjum og lungum
- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eymsli eftir gervitennur.
- Sveppasýkingu á kynfærum – sýking í leggöngum eða á getnaðarlim.
- Sveppasýkingu í húð – t.d. fótisveppi (athlete's foot), búksveppi (ringworm), klofsveppi (jock itch), naglasveppi.

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætumyglu taki sig upp aftur
- koma í veg fyrir að sveppasýking í slímhúðum taki sig upp aftur
- minnka líkur á endurkomu sveppasýkingar í leggöngum
- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki edlilega)

Börn og unglíngar (0 til 17 ára)

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok
- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega).
- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætumyglu taki sig upp aftur

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ TAKA DIFLUCAN

Ekki má taka Diflucan

- ef þú ert með ofnæmi fyrir flúkónazólí, öðrum lyfjum sem þú hefur tekið við sveppasýkingum eða einhverju öðru innihaldsefni Diflucan. Einkenni gætu meðal annars verið kláði, roði í húð eða öndunarerfiðleikar.
- ef þú tekur astemizól eða terfinadín (andhistamínlyf við ofnæmi)
- ef þú tekur císapríð (lyf við óþægindum í maga)
- ef þú tekur pimozið (lyf við geðkvillum)
- ef þú tekur kinidín (lyf við hjartsláttartruflun)
- ef þú tekur erýtrómýcín (sýklalyf)

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Diflucan

Láttu lækninn vita ef þú:

- ert með lifrar- eða nýrnakvilla.
- ert með hjartakvilla, þ.m.t. hjartsláttartruflun.
- hefur óeðlilega þéttni kalíums, kalsíums eða magnesíums í blóði.
- færð alvarleg húðviðbrögð (kláða, roða í húð eða öndunarerfiðleika)

Notkun annarra lyfja

Láttu lækninn **tafarlaust** vita ef þú tekur astemizól, terfinadín (andhistamínlyf við ofnæmi), císapríð (lyf við óþægindum í maga), pimozið (lyf við geðkvillum), kinidín (lyf við hjartsláttartruflun) eða erýtrómýcín (sýklalyf). Ekki má taka þessi lyf ásamt Diflucan (sjá kaflann „Ekki má taka Diflucan“).

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Diflucan. Gakktu úr skugga um að læknir þinn viti af því ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- rifampicín eða rífabútín (sýklalyf)
- alfentaníl, fentanýl, (svæfingalyf)
- amitriptylín, nortriptylín (þunglyndislyf)
- amfótericín B, vorikónazól (sveppalyf)
- blóðþynnningarlyf til varnar blóðtappa (warfarín og svipuð lyf)
- benzodíazepín (míðazolam, tríazolam eða svipuð lyf), svefnlyf og kvíðastillandi lyf
- carbamazepín, fenýtóín (flogaveikilyf)
- nífedipín, isradipín, amlódipín, felódipín og lósartan (lyf við of háum blóðþrýstingi)
- cíclósporín, everólímús, sírólímús eða tacrólímús (til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra)
- cýklófosfamíð, vinca alkalóíðar (vincristín, vinblastín og svipuð lyf) sem eru krabbameinslyf
- halofantrín (malaríulyf)
- statín (atorvastatín, simvastatín og flúvastatín og svipuð lyf), við of háu kólesteróli í blóði
- metadón (verkjalyf)
- celecoxib, flúrbíprófen, naproxen, íbúprófen, lornoxicam, meloxicam, diklófenac (bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar)
- getnaðarvarnalyf til inntöku
- prednisón (steralyf)
- zidovúdín, einnig þekkt sem AZT; saquínavír (notað hjá alnæmissjúklingum)
- sykursýkilyf svo sem klóróprópamíð, glíbenklamíð, glípizíð eða tolbutamíð
- teófýllín (astmalyf)
- A vítamín (fæðubótarefni)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef Diflucan er tekið með mat eða drykk

Lyfið er hægt að taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð, ert að reyna að verða þunguð eða ert með barn á brjósti. Þú átt ekki að taka Diflucan nema læknirinn mæli svo fyrir ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Við akstur og notkun véla verður að hafa í huga að einstaka sinnum getur lyfið valdið sundli eða krömpum.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Diflucan

Diflucan inniheldur súkrósa (sykur).

- Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu ræða við lækninn áður en þú tekur lyfið.
- 10 ml skammtur inniheldur 1,3 g af sykri. Sykursýkisjúklingar þurfa að huga að þessu.
- Lyfið getur skaðað tennur ef það er notað lengur en í 2 vikur.

Diflucan inniheldur einnig glýseról, sem getur valdið höfuðverk, meltingartruflunum og niðurgangi.

3. HVERNIG TAKA Á DIFLUCAN

Takið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegir skammtar til að meðhöndla mismunandi sýkingar eru sýndir hér að neðan.

Best er að taka lyfið á sama tíma á hverjum degi.

Fullorðnir

Sýking	Skammtur
Mengisbólga af völdum sætummyglu (cryptococcus meningitis)	400 mg á fyrsta degi, síðan 200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 6 til 8 vikur eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Til að koma í veg fyrir endurkomu mengisbólgu af völdum sætummyglu	200 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Þekjummygla	200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 11 til allt að 24 mánuði eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	800 mg á fyrsta degi, síðan 400 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eymsli eftir gervitennur	200 mg til 400 mg á fyrsta degi síðan 100 mg til 200 mg á dag þar til þér er sagt að hætta
Sveppasýking í slímhúð – skammtur fer eftir staðsetningu sýkingar	50 mg til 400 mg einu sinni á dag í 7 til 30 daga þar til þér er sagt að hætta

Til að stöðva sýkingu í slímhúð í munni og koki	100 mg til 200 mg einu sinni á dag, eða 200 mg þrisvar í viku meðan þú ert í sýkingarhættu.
Sveppasýking á kynfærum	150 mg í stökum skammti
Til að draga úr endurkomu sveppasýkinga í leggöngum	150 mg þriðja hvern dag, samtals þrjá skammta (1. , 4. og 7. dagur) og síðan einu sinni í viku í 6 mánuði meðan þú ert í sýkingarhættu
Sveppasýkingar í húð og nöglum	Fer eftir sýkingarstað; 50 mg einu sinni á dag, 150 mg einu sinni í viku, 300 mg til 400 mg einu sinni í viku í 1 til 4 vikur (Meðhöndlun fótisvepps getur tekið allt að 6 vikur, meðhöndlun sýkingar í nöglum þarf að halda áfram þar til ný nögl hefur vaxið fram)
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega)	200 mg til 400 mg einu sinni á dag meðan þú ert í sýkingarhættu

Unglingar frá 12 til 17 ára

Notið þann skammt sem læknirinn mælir fyrir um (annað hvort fullorðinsskammt eða barnaskammt).

Börn að 11 ára aldri

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á dag.

Skammturinn miðast við þyngd barnsins í kílóum.

Sýking	Dagskammtur
Sveppasýking í slímhúð og hálsi af völdum <i>Candida</i> – skammtur og meðferðarlengd fer eftir alvarleika og staðsetningu sýkingar	3 mg á hvert kg líkamspyngdar (gefa má 6 mg á hvert kg líkamspyngdar á fyrsta degi)
Mengisbólga af völdum sætumyglu (<i>Cryptococcus</i>) eða innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	6 mg til 12 mg á hvert kg líkamspyngdar
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> hjá börnum (ef ónæmiskerfi þeirra er veiklað og starfar ekki eðlilega)	3 mg til 12 mg á hvert kg líkamspyngdar

Börn 0 til 4 vikna

Notkun hjá 3 to 4 vikna gömlum börnum:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn annan hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamspyngdar á hverjum 48 klukkustundum.

Notkun hjá börnum yngri en 2 vikna:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn þriðja hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamspyngdar á hverjum 72 klukkustundum.

Læknar ávísa stundum öðrum skömmtum en hér eru sýndir. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

Aldraðir

Gefa á venjulegan fullorðinsskammt nema um nýrnavandamál sé að ræða.

Nýrnasjúklingar

Læknirinn gæti breytt skammtastærð, með tilliti til nýrnastarfsemi þinnar.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Ef of mikið Diflucan er tekið í einu getur það valdið vanlíðan. Hafið strax samband við lækni eða bráðamóttöku. Einkenni hugsanlegrar ofskömmtnar geta verið að sjá, heyra eða skynja eitthvað sem ekki er raunverulegt og ranghugmyndir (ofskynjanir og ofsóknarkennd hegðun). Nægilegt getur verið að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolun ef þörf krefur).

Ef gleymist að taka Diflucan

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef komið er að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Diflucan valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hjá sumum notendum koma fram **ofnæmisviðbrögð**, þó sjaldgæft sé að þau séu alvarleg. **Láttu lækinn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna einkenna.

- skyndileg hvæsandi öndunarhljóð, öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti
- þroti í augnlokum, í andliti eða á vörum
- kláði um allan líkamann, húðroði eða rauðir flekkir sem klæjar í
- húðútbrot
- alvarleg húðviðbrögð, svo sem útbrot sem valda blöðrum (geta komið fyrir í munni og á tungu).

Diflucan getur haft áhrif á lifur. Einkenni lifrarávandamála eru:

- þreyta
- lystarleysi
- uppköst
- gullituð húð eða augnhvíta (gula)

Ef eitthvert þessara einkenna kemur fram á að hætta töku Diflucan og **hafa tafarlaust samband við lækni**

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing einnig vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp hér að neðan reynast alvarlegar

Algengar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum eru taldar hér að neðan:

- höfuðverkur
- óþægindi í maga, niðurgangur, ógleði, uppköst
- hækkuð gildi í lifrarprófum
- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- fækkun á rauðum blóðfrumum, sem veldur föllum húðlit, máttleysi eða mæði
- minnkuð matarlyst
- svefnleysi, syfja
- krampar, sundl, svimi, stingandi tilfinning, náladofi eða doði, breytt bragðskyn
- hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
- vöðvaverkir

- lifrarskemmdir og gullitun húðar og augna (gula)
- rauðkláðapot (wheals), blóðrumyndun (ofsakláði), kláði, aukin svitamyndun
- þreyta, almenn vanlíðan, hiti

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- of fáar hvítar blóðfrumur, sem hjálpa til við að verjast sýkingum, og blóðfrumur sem hjálpa til við að stöðva blæðingu
- rauður eða fjólublár húðlitur sem getur verið vegna þess að blóðflögur eru of fáar, eða vegna annarra breytinga á blóðfrumum
- breytingar á niðurstöðum efnamælinga í blóði (há gildi kólesteróls og fituefna)
- lág kalíumgildi í blóði
- skjálfti
- óeðlilegt hjartarafrit, breyting í hjartsláttartíðni eða takti
- lifrabilun
- ofnæmisviðbrögð (stundum alvarleg), þ.m.t. útbreidd blöðruútbrot og húðflögnun, alvarleg húðviðbrögð, þroti í vörum eða andliti
- hárlós

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Sjúklingar og aðstandendur þeirra geta einnig tilkynnt aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar.

Leiðbeiningar eru á heimasíðu Lyfjastofnunar (sjá „Aukaverkanir“) www.lyfjastofnun.is

5. HVERNIG GEYMA Á DIFLUCAN

- Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Diflucan eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Eftir opnun má nota Diflucan að hámarki í 30 daga.
- Notið ekki lyfið ef vart verður við merki þess að það hafi skemmst, svo sem óvenjulega lykt, litarbreytingar, sýnilegar agnir eða útfellingar.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Diflucan

- Virka efnið er flúkónazól.
- Önnur innihaldsefni eru: Súkrósi, glýseról 85%, hreinsað vatn, sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrat, kirsuberjabragðefni.

Útlit Diflucan og pakkningastærðir

Diflucan er tær litlaus eða fölgul lausn, seigari en vatn og fæst í gulbrúnni glerflösku með skrúftappa, sem inniheldur 750 mg af flúkónazóli. Pakkningastærð 150 ml.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is> [Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 10 mg/ml mixtúrduft, dreifa
Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I), 40 mg/ml mixtúrduft, dreifa
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]
flúkónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Diflucan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að taka Diflucan
3. Hvernig taka á Diflucan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diflucan
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM DIFLUCAN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Diflucan tilheyrir flokki sveppalyfja. Virka efnið er flúkónazól.

Diflucan er notað til að meðhöndla sýkingar af völdum sveppa og er einnig hægt að nota til að fyrirbyggja sýkingar af völdum *Candida* sveppa. Gersveppurinn *Candida* er algengasta orsök sveppasýkinga.

Fullorðnir

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) – sjúkdómur í berkjum og lungum
- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eymsli eftir gervitennur.
- Sveppasýkingu á kynfærum – sýking í leggöngum eða á getnaðarlim.
- Sveppasýkingu í húð – t.d. fótisveppi (athlete's foot), búksveppi (ringworm), klofsveppi (jock itch), naglasveppi.

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætumyglu taki sig upp aftur
- koma í veg fyrir að sveppasýking í slímhúðum taki sig upp aftur
- minnka líkur á endurkomu sveppasýkingar í leggöngum
- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki edlilega)

Börn og unglíngar (0 til 17 ára)

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok
- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Mengisbólgu af völdum sætumyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega).
- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætumyglu taki sig upp aftur

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ TAKA DIFLUCAN

Ekki má taka Diflucan

- ef þú ert með ofnæmi fyrir flúkónazólí, öðrum lyfjum sem þú hefur tekið við sveppasýkingum eða einhverju öðru innihaldsefni Diflucan. Einkenni gætu meðal annars verið kláði, roði í húð eða öndunarerfiðleikar.
- ef þú tekur astemizól eða terfinadín (andhistamínlyf við ofnæmi)
- ef þú tekur císapríð (lyf við óþægindum í maga)
- ef þú tekur pimozíð (lyf við geðkvillum)
- ef þú tekur kinidín (lyf við hjartsláttartruflun)
- ef þú tekur erýtrómýcín (sýklalyf)

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Diflucan

Láttu lækninn vita ef þú:

- ert með lifrar- eða nýrnakvilla.
- ert með hjartakvilla, þ.m.t. hjartsláttartruflun.
- hefur óeðlilega þéttni kalíums, kalsíums eða magnesíums í blóði.
- færð alvarleg húðviðbrögð (kláða, roða í húð eða öndunarerfiðleika)

Notkun annarra lyfja

Láttu lækninn **tafarlaust** vita ef þú tekur astemizól, terfinadín (andhistamínlyf við ofnæmi), císapríð (lyf við óþægindum í maga), pimozíð (lyf við geðkvillum), kinidín (lyf við hjartsláttartruflun) eða erýtrómýcín (sýklalyf). Ekki má taka þessi lyf ásamt Diflucan (sjá kaflann „Ekki má taka Diflucan“).

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Diflucan. Gakktu úr skugga um að læknir þinn viti af því ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- rifampicín eða rífabútín (sýklalyf)
- alfentaníl, fentanýl, (svæfingalyf)
- amitriptylín, nortriptylín (þunglyndislyf)
- amfótericín B, vorikónazól (sveppalyf)
- blóðþynnningarlyf til varnar blóðtappa (warfarín og svipuð lyf)
- benzodíazepín (míðazolam, tríazolam eða svipuð lyf), svefnlyf og kvíðastillandi lyf
- carbamazepín, fenýtóín (flogaveikilyf)
- nífedipín, isradipín, amlódipín, felódipín og lósartan (lyf við of háum blóðþrýstingi)
- cíclósporín, everólímús, sírólímús eða tacrólímús (til að koma í veg fyrir höfnun ígræðdra líffæra)
- cýklófosfamíð, vinca alkalóíðar (vincristín, vinblastín og svipuð lyf) sem eru krabbameinslyf
- halofantrín (malaríulyf)
- statín (atorvastatín, simvastatín og flúvastatín og svipuð lyf), við of háu kólesteróli í blóði
- metadón (verkjalyf)
- celecoxib, flúrbíprófen, naproxen, íbúprófen, lornoxicam, meloxicam, diklófenac (bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar)
- getnaðarvarnalyf til inntöku
- prednisón (steralyf)
- zidovúdín, einnig þekkt sem AZT; saquínávír (notað hjá alnæmissjúklingum)
- sykursýkilyf svo sem klóróprópamíð, glíbenklamíð, glípízíð eða tolbutamíð
- teófýllín (astmalyf)
- A vítamín (fæðubótarefni)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Ef Diflucan er tekið með mat eða drykk

Lyfið er hægt að taka með eða án matar.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækninn vita ef þú ert þunguð, ert að reyna að verða þunguð eða ert með barn á brjósti. Þú átt ekki að taka Diflucan nema læknirinn mæli svo fyrir ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Við akstur og notkun véla verður að hafa í huga að einstaka sinnum getur lyfið valdið sundli eða krömpum.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Diflucan

Diflucan mixtúruðuft, dreifa inniheldur súkrósa (sykur).

- Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu ræða við lækninn áður en þú tekur lyfið.
- 10 ml skammtur inniheldur 5,6 g eða meira af sykri. Sykursýkisjúklingar þurfa að huga að þessu.
- Lyfið getur skaðað tennur ef það er notað lengur en í 2 vikur.

3. HVERNIG TAKA Á DIFLUCAN

Takið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Best er að taka lyfið á sama tíma á hverjum degi.

Venjulegir skammtar til að meðhöndla mismunandi sýkingar eru sýndir hér að neðan

Fullorðnir

Sýking	Skammtur
Mengisbólga af völdum sætumyglu (cryptococcus meningitis)	400 mg á fyrsta degi, síðan 200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 6 til 8 vikur eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Til að koma í veg fyrir endurkomu mengisbólgu af völdum sætumyglu	200 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Þekjumygla	200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 11 til allt að 24 mánuði eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	800 mg á fyrsta degi, síðan 400 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eymsli eftir gervitennur	200 mg til 400 mg á fyrsta degi síðan 100 mg til 200 mg á dag þar til þér er sagt að hætta
Sveppasýking í slímhúð – skammtur fer eftir	50 mg til 400 mg einu sinni á dag í 7 til

staðsetningu sýkingar	30 daga þar til þér er sagt að hætta
Til að stöðva sýkingu í slímhúð í munni og koki	100 mg til 200 mg einu sinni á dag, eða 200 mg þrisvar í viku meðan þú ert í sýkingarhættu.
Sveppasýking á kynfærum	150 mg í stökum skammti
Til að draga úr endurkomu sveppasýkinga í leggöngum	150 mg þriðja hvern dag, samtals þrjá skammta (1. , 4. og 7. dagur) og síðan einu sinni í viku í 6 mánuði meðan þú ert í sýkingarhættu
Sveppasýkingar í húð og nöglum	Fer eftir sýkingarstað; 50 mg einu sinni á dag, 150 mg einu sinni í viku, 300 mg til 400 mg einu sinni í viku í 1 til 4 vikur (Meðhöndlun fótssvepps getur tekið allt að 6 vikur, meðhöndlun sýkingar í nöglum þarf að halda áfram þar til ný nögl hefur vaxið fram)
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega)	200 mg til 400 mg einu sinni á dag meðan þú ert í sýkingarhættu

Unglingar frá 12 til 17 ára

Notið þann skammt sem læknirinn mælir fyrir um (annað hvort fullorðinsskammt eða barnaskammt).

Börn að 11 ára aldri

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á dag.

Skammturinn miðast við þyngd barnsins í kílóum.

Sýking	Dagskammtur
Sveppasýking í slímhúð og hálsi af völdum <i>Candida</i> – skammtur og meðferðarlengd fer eftir alvarleika og staðsetningu sýkingar	3 mg á hvert kg líkamsþyngdar (gefa má 6 mg á hvert kg líkamsþyngdar á fyrsta degi)
Mengisbólga af völdum sætumyglu (<i>Cryptococcus</i>) eða innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	6 mg til 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> hjá börnum (ef ónæmiskerfi þeirra er veiklað og starfar ekki eðlilega)	3 mg til 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar

Börn 0 til 4 vikna

Notkun hjá 3 to 4 vikna gömlum börnum:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn annan hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar á hverjum 48 klukkustundum.

Notkun hjá börnum yngri en 2 vikna:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn þriðja hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar á hverjum 72 klukkustundum.

Læknar ávísastundum öðrum skömmtum en hér eru sýndir. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing.

Aldraðir

Gefa á venjulegan fullorðinsskammt nema um nýrnavandamál sé að ræða.

Nýrnasjúklingar

Læknirinn gæti breytt skammtastærð, með tilliti til nýrnastarfsemi þinnar.

Leiðbeiningar um blöndun mixtúrunnar

Mælt er með því að lyfjafræðingur blandi Diflucan mixtúruna áður en þú færð hana afhenta. Leiðbeiningar er að finna í kafla þessa fylgiseðils sem ætlaður er heilbrigðisstarfsmönnum.

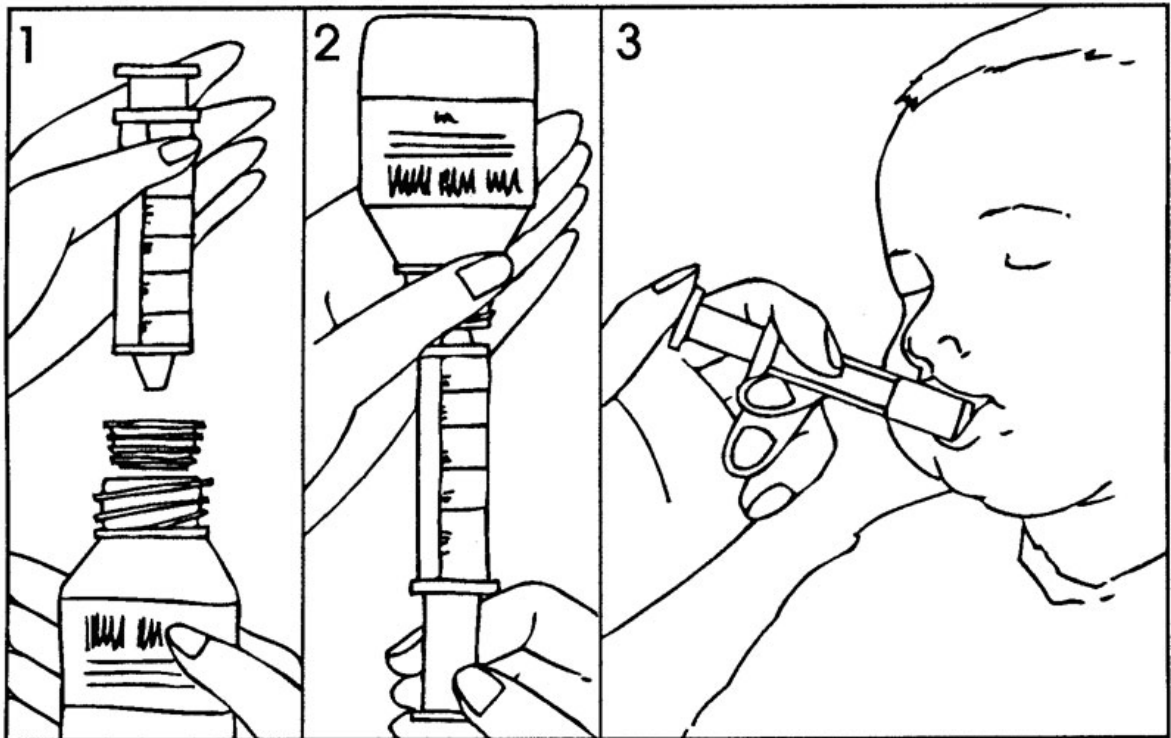
Notkunarleiðbeiningar

Hristið lokaða flöskuna með mixtúrunni fyrir hverja notkun.

Leiðbeiningar um notkun mælisprautunnar **(á aðeins við ef lyfið er á markaði hér á landi):**

Hristið blandaða mixtúruna vel

1. Opnið flöskuna (öryggislok);
2. Setjið millistykkið á sprautunni í stút flöskunnar (mynd 1);
3. Snúið flöskunni með sprautunni á hvolf og dragið upp það rúmmál sem læknirinn mælti fyrir um (mynd 2). Kvarðinn á sprautunni er í ml. Hámarksskammtur handa börnum er 400 mg á dag (sjá kafla 3. Hvernig taka á Diflucan).
4. Fjarlægið sprautuna úr flöskunni;
5. Hægt er að gefa ungum börnum lyfið beint úr sprautunni. Barnið á að vera upprétt meðan lyfið er gefið. Beinið sprautunni að innanverðri kinn og sprautið mixtúrunni hægt upp í barnið (mynd 3). Fyrir eldri börn er hægt að láta lyfið í skeið, sem þau súpa úr.
6. Skolið sprautuna eftir notkun.
7. Lokið flöskunni með öryggislokinu, millistykkið verður eftir í stút flöskunnar.



Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er tekinn

Ef of mikið Diflucan er tekið í einu getur það valdið vanlíðan. Hafið strax samband við lækni eða bráðamóttöku. Einkenni hugsanlegrar ofskömmtnar geta verið að sjá, heyra eða skynja eitthvað sem ekki er raunverulegt og ranghugmyndir (ofskynjanir og ofsóknarkennd hegðun). Nægilegt getur verið að veita meðferð með tilliti til einkenna (stuðningsmeðferð og magaskolun ef þörf krefur).

Ef gleymist að taka Diflucan

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef komið er að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Diflucan valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hjá sumum notendum koma fram **ofnæmisviðbrögð**, þó sjaldgæft sé að þau séu alvarleg. **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna einkenna.

- skyndileg hvæsandi öndunarhljóð, öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti
- þroti í augnlokum, í andliti eða á vörum
- kláði um allan líkamann, húðroði og rauðir flekkir sem klæjar í
- húðútbrot
- alvarleg húðviðbrögð, svo sem útbrot sem valda blöðrum (geta komið fyrir í munni og á tungu).

Diflucan getur haft áhrif á lifur. Einkenni lifrarávandamála eru:

- þreyta
- lystarleysi
- uppköst
- gullituð húð eða augnhvíta (gula)

Ef eitthvert þessara einkenna kemur fram á að hætta töku Diflucan og **hafa tafarlaust samband við lækni**

Aðrar aukaverkanir

Látið lækninn eða lyfjafræðing einnig vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp hér að neðan reynast alvarlegar

Algengar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum eru taldar hér að neðan:

- höfuðverkur
- óþægindi í maga, niðurgangur, ógleði, uppköst
- hækkuð gildi í lifrarprófum
- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- fækkun á rauðum blóðfrumum, sem veldur föllum húðlit, máttleysi eða mæði
- minnkuð matarlyst
- svefnleysi, syfja
- krampar, sundl, svimi, stingandi tilfinning, náladofi eða doði, breytt bragðskyn
- hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
- vöðvaverkir
- lifrarskemmdir og gullitun húðar og augna (gula)
- rauðkláðapöt (wheals), blöðrumyndun (ofsakláði), kláði, aukin svitamyndun
- þreyta, almenn vanlíðan, hiti

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- of fáar hvítar blóðfrumur, sem hjálpa til við að verjast sýkingum, og blóðfrumur sem hjálpa til við að stöðva blæðingu

- rauður eða fjólublár húðlitur sem getur verið vegna þess að blóðflögur eru of fáar, eða vegna annarra breytinga á blóðfrumum
- breytingar á niðurstöðum efnamælinga í blóði (há gildi kólesteróls og fituefna)
- lág kalíumgildi í blóði
- skjálfti
- óeðlilegt hjartarafrit, breyting í hjartsláttartíðni eða takti
- lifrabilun
- ofnæmisviðbrögð (stundum alvarleg), þ.m.t. útbreidd blöðruútbrot og húðflögnun, alvarleg húðviðbrögð, þroti í vörum eða andliti
- hárlós

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Sjúklingar og aðstandendur þeirra geta einnig tilkynnt aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar.

Leiðbeiningar eru á heimasíðu Lyfjastofnunar (sjá „Aukaverkanir“) www.lyfjastofnun.is

5. HVERNIG GEYMA Á DIFLUCAN

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Diflucan eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Mixtúruduft, dreifa (60 ml flaska):
Geymið flöskuna vel lokaða. Geymið við lægri hita en 25°C.
- Mixtúruduft, dreifa (175 ml flaska):
Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið flöskuna vel lokaða.
Eftir blöndun á að geyma mixtúruna við lægri hita en 30°C, má ekki frjósa.
- Geymsluþol fullbúinnar mixtúru er 28 dagar.

Ekki má flegja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Diflucan

- Virka efnið er flúkónazól.
- Önnur innihaldsefni eru: Súkrósi, vatnsfrí kísilkvoða, títantvíoxíð (E171), xantangúmmí, natríumsítrat, vatnsfrí sítrónusýra, natríumbensóat, og náttúrulegt appelsínubragðefni (inniheldur appelsínuolíu og maltódestrín).

Útlit Diflucan 10 mg/ml og 40 mg/ml mixtúrudufts, dreifu og pakkningastærðir

60 ml flaska:

- Diflucan 10 mg/ml og 40 mg/ml mixtúruduft, dreifa er hvítt eða beinhvítt duft. Eftir að vatni hefur verið bætt við duftð (samkvæmt leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn í fylgiseðlinum) fæst mixtúra með appelsínubragði sem inniheldur jafngildi 10 mg eða 40 mg af flúkónazóli í hverjum ml.
- Blanda dufts og vatns í flöskunni er 35 ml af mixtúru.
- 5 ml mælskeið og/eða 5 ml kvörðuð sprauta með millistykki sem tengist flöskunni þétt gætu fylgt með, til að mæla réttan skammt.

175 ml flaska:

- Diflucan 10 mg/ml mixtúruduft, dreifa er hvítt eða beinhvítt duft. Eftir að vatni hefur verið bætt við duftð (samkvæmt leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn í fylgiseðlinum) fæst mixtúra með appelsínubragði sem inniheldur jafngildi 10 mg af flúkónazóli í hverjum ml.
- Blanda dufts og vatns í flöskunni er 100 ml af mixtúru.

- Mælistaup fylgir með til að mæla réttan skammt.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fylgiseðillinn var síðast samþykktur í

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is> [Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki

Blöndunarleiðbeiningar:

Blönduð mixtúra, dreifa er hvít til beinhvít mixtúra með appelsínubragði.

Fyrir 60 ml flösku:

1. Bankið á flöskuna til að losa um duftið.
2. Bætið litlum skammti af vatni við og hristið kröftuglega. Bætið vatni í flöskuna upp að merkinu (jafngildir því að bæta við 24 ml af vatni)
3. Hristið vel í 1 til 2 mínútur til að fá jafna dreifu.
4. Skrifðu fyrningardagsetningu blandaðrar dreifu á merkimiða flöskunnar (geymsluþol blandaðrar dreifu eru 28 dagar). Ekki ætti að nota ónotaða mixtúru eftir þann tíma, heldur skila henni í apótek.

Fyrir 175 ml flösku:

1. Bankið á flöskuna til að losa um duftið.
2. Mælið 66 ml af vatni og bætið því í flöskuna.
3. Hristið vel í 1 til 2 mínútur til að fá jafna dreifu.
4. Skrifðu fyrningardagsetningu blandaðrar dreifu á merkimiða flöskunnar (geymsluþol blandaðrar dreifu eru 28 dagar). Ekki ætti að nota ónotaða mixtúru eftir þann tíma, heldur skila henni í apótek.

FYLGISEÐILL: UPPLÝSINGAR FYRIR NOTANDA LYFSINS

Diflucan og tengd heiti (sjá Viðauka I) 2 mg/ml innrennslislyf, lausn.

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]
flúkónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður aukaverkana sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Í fylgiseðlinum:

1. Upplýsingar um Diflucan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað nota Diflucan
3. Hvernig nota á Diflucan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Diflucan
6. Aðrar upplýsingar

1. UPPLÝSINGAR UM DIFLUCAN OG VIÐ HVERJU ÞAÐ ER NOTAÐ

Diflucan tilheyrir flokki sveppalyfja. Virka efnið er flúkónazól.

Diflucan er notað til að meðhöndla sýkingar af völdum sveppa og er einnig hægt að nota til að fyrirbyggja sýkingar af völdum *Candida* sveppa. Gersveppurinn *Candida* er algengasta orsök sveppasýkinga.

Fullorðnir

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Mengisbólga af völdum sætummyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila
- Þekjumyglu (coccidiomycosis) – sjúkdómur í berkjum og lungum
- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eymsli eftir gervitennur.

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætummyglu taki sig upp aftur
- koma í veg fyrir að sveppasýking í slímhúðum taki sig upp aftur
- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega)

Börn og unglingar (0 til 17 ára)

Læknirinn gæti hafa ávísað þessu lyfi til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Sveppasýkingu í slímhúðum – sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok
- Sýkingar af völdum *Candida* sem finnast í blóði, líffærum (t.d. hjarta, lungum) eða þvagrás.
- Mengisbólga af völdum sætummyglu (cryptococcal meningitis) – sveppasýking í heila

Þú gætir einnig hafa fengið Diflucan til að:

- koma í veg fyrir að þú fái sýkingu af völdum *Candida* (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega).
- koma í veg fyrir að mengisbólga af völdum sætummyglu taki sig upp aftur

2. ÁÐUR EN BYRJAD ER AÐ NOTA DIFLUCAN

Ekki má taka Diflucan

- ef þú ert með ofnæmi fyrir flúkónazóli, öðrum lyfjum sem þú hefur tekið við sveppasýkingum eða einhverju öðru innihaldsefni Diflucan. Einkenni gætu meðal annars verið kláði, roði í húð eða öndunarerfiðleikar.
- ef þú tekur astemizól eða terfinadín (andhistamínlyf við ofnæmi)
- ef þú tekur císapríð (lyf við óþægindum í maga)
- ef þú tekur pimozið (lyf við geðkvillum)
- ef þú tekur kinidín (lyf við hjartsláttartruflun)
- ef þú tekur erýtrómýcín (sýklalyf)

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Diflucan

Láttu lækninn vita ef þú:

- ert með lifrar- eða nýrnakvilla.
- ert með hjartakvilla, þ.m.t. hjartsláttartruflun.
- hefur óeðlilega þéttni kalíums, kalsíums eða magnesíums í blóði.
- færð alvarleg húðviðbrögð (kláða, roða í húð eða öndunarerfiðleika)

Notkun annarra lyfja

Láttu lækninn **tafarlaust** vita ef þú tekur astemizól, terfinadín (andhistamínlyf við ofnæmi), císapríð (lyf við óþægindum í maga), pimozið (lyf við geðkvillum), kinidín (lyf við hjartsláttartruflun) eða erýtrómýcín (sýklalyf). Ekki má taka þessi lyf ásamt Diflucan (sjá kaflann „Ekki má taka Diflucan“).

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Diflucan. Gakktu úr skugga um að læknir þinn viti af því ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- rifampicín eða rífabútín (sýklalyf)
- alfentaníl, fentanýl, (svæfingalyf)
- amitriptýlín, nortriptýlín (þunglyndislyf)
- amfótericín B, vorikónazól (sveppalyf)
- blóðþynningarlyf til varnar blóðtappa (warfarín og svipuð lyf)
- benzódíazepín (míðazolam, tríazolam eða svipuð lyf), svefnlyf og kvíðastillandi lyf
- carbamazepín, fenýtóín (flogaveikilyf)
- nífedipín, isradipín, amlódipín, felódipín og lósartan (lyf við of háum blóðþrýstingi)
- cíclósporín, everólímús, sírólímús eða tacrólímús (til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra)
- cýklófosfamíð, vinca alkalóíðar (vincristín, vinblastín og svipuð lyf) sem eru krabbameinslyf
- halofantrín (malaríulyf)
- statín (atorvastatín, simvastatín og flúvastatín og svipuð lyf), við of háu kólesteróli í blóði
- metadón (verkjalyf)
- celecoxib, flúrþíprófen, naproxen, íbúprófen, lornoxicam, meloxicam, diklófenac (bólguýðandi lyf sem ekki eru sterar)
- getnaðarvarnalyf til inntöku
- prednisón (steralyf)
- zidovúdín, einnig þekkt sem AZT; saquínavír (notað hjá alnæmissjúklingum)
- sykursýkilyf svo sem klóróprópamíð, glíbenklamíð, glípízið eða tolbutamíð
- teófýllín (astmalyf)
- A vítamín (fæðubótarefni)

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð, ert að reyna að verða þunguð eða ert með barn á brjósti og lækinn mun taka ákvörðun um hvort að gefa eigi þér Diflucan.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Við akstur og notkun véla verður að hafa í huga að einstaka sinnum getur lyfið valdið sundli eða krömpum.

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Diflucan

Diflucan inniheldur 0,154 mmól af natríum í hverjum ml. Sjúklingar á natríum- eða saltskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

3. HVERNIG NOTA Á DIFLUCAN

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér lyfið með hægu innrennsli í bláæð. Diflucan er lausn og á ekki að þynna lyfið frekar. Frekari upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn eru aftast í þessum fylgiseðli.

Venjulegir skammtar til að meðhöndla mismunandi sýkingar eru sýndir hér að neðan. Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing ef þú ert ekki viss um hvers vegna þér er gefið Diflucan.

Fullorðnir

Sýking	Skammtur
Mengisbólga af völdum sætumyglu (cryptococcus meningitis)	400 mg á fyrsta degi, síðan 200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 6 til 8 vikur eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Til að koma í veg fyrir endurkomu mengisbólgu af völdum sætumyglu	200 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Þekjumyglu	200 mg til 400 mg einu sinni á dag í 11 til allt að 24 mánuði eða lengur ef þörf krefur. Stundum eru skammtar auknir í allt að 800 mg
Innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	800 mg á fyrsta degi, síðan 400 mg einu sinni á dag þar til þér er sagt að hætta
Sýking í slímhúðinni sem klæðir innan munn og kok og sár/eysli eftir gervitennur	200 mg til 400 mg á fyrsta degi síðan 100 mg til 200 mg á dag þar til þér er sagt að hætta
Sveppasýking í slímhúð – skammtur fer eftir staðsetningu sýkingar	50 mg til 400 mg einu sinni á dag í 7 til 30 daga þar til þér er sagt að hætta
Til að stöðva sýkingu í slímhúð í munni og koki	100 mg til 200 mg einu sinni á dag, eða 200 mg þrisvar í viku meðan þú ert í sýkingarhættu.
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> (ef ónæmiskerfi þitt er veiklað og starfar ekki eðlilega)	200 mg til 400 mg einu sinni á dag meðan þú ert í sýkingarhættu

Unglingar frá 12 til 17 ára

Notið þann skammt sem lækinn mælir fyrir um (annað hvort fullorðinsskammt eða barnaskammt).

Börn að 11 ára aldri

Hámarksskammtur fyrir börn er 400 mg á dag.

Skammturinn miðast við þyngd barnsins í kílóum.

Sýking	Dagskammtur
Sveppasýking í slímhúð og hálsi af völdum <i>Candida</i> – skammtur og meðferðarlengd fer eftir alvarleika og staðsetningu sýkingar	3 mg á hvert kg líkamsþyngdar (gefa má 6 mg á hvert kg líkamsþyngdar á fyrsta degi)
Mengisbólga af völdum sætumyglu (<i>Cryptococcus</i>) eða innri sveppasýkingar af völdum <i>Candida</i>	6 mg til 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar
Til að koma í veg fyrir sýkingar af völdum <i>Candida</i> hjá börnum (ef ónæmiskerfi þeirra er veiklað og starfar ekki eðlilega)	3 mg til 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar

Börn 0 til 4 vikna

Notkun hjá 3 to 4 vikna gömlum börnum:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn annan hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar á hverjum 48 klukkustundum.

Notkun hjá börnum yngri en 2 vikna:

Sami skammtur og sýndur er hér að ofan, en gefinn þriðja hvern dag. Hámarksskammtur er 12 mg á hvert kg líkamsþyngdar á hverjum 72 klukkustundum.

Læknar ávísastundum öðrum skömmtum en hér eru sýndir. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn eða lyfjafræðing.

Aldraðir

Gefa á venjulegan fullorðinsskammt nema um nýrnvandamál sé að ræða.

Nýrnasjúklingar

Læknirinn gæti breytt skammtastærð, með tilliti til nýrnastarfsemi þinnar.

Ef stærri skammtur en mælt er fyrir um er gefinn

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú telur að þú hafið fengið of mikið Diflucan. Einkenni hugsanlegrar ofskömmtunar geta verið að sjá, heyra eða skynja eitthvað sem ekki er raunverulegt og ranghugmyndir (ofskynjanir og ofsóknarkennd hegðun).

Ef Diflucan skammtur gleymist

Þar sem þér verður gefið lyfið undir nánu eftirliti heilbrigðisstarfsfólks er ólíklegt að skammtur gleymist. Láttu lækinn eða lyfjafræðing samt vita ef þú telur að skammtur hafi gleymst.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. HUGSANLEGAR AUKAVERKANIR

Eins og við á um öll lyf getur Diflucan valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hjá sumum notendum koma fram **ofnæmisviðbrögð**, þó sjaldgæft sé að þau séu alvarleg. **Láttu lækinn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna einkenna.

- skyndileg hvæsandi öndunarhljóð, öndunarerfiðleikar eða þyngsli fyrir brjósti

- þroti í augnlokum, í andliti eða á vörum
- kláði um allan líkamann, húðroði og rauðir flekkir sem klæjar í
- húðútbrot
- alvarleg húðviðbrögð, svo sem útbrot sem valda blöðrum (geta komið fyrir í munni og á tungu).

Diflucan getur haft áhrif á lifur. Einkenni lifrarávandamála eru:

- þreyta
- lystarleysi
- uppköst
- gulllituð húð eða augnhvíta (gula)

Ef eitthvert þessara einkenna kemur fram á að hætta töku Diflucan og **hafa tafarlaust samband við lækni**

Aðrar aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing einnig vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp hér að neðan reynast alvarlegar

Algengar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 notendum eru taldar hér að neðan:

- höfuðverkur
- óþægindi í maga, niðurgangur, ógleði, uppköst
- hækkuð gildi í lifrarprófum
- útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- fækkun á rauðum blóðfrumum, sem veldur fölum húðlit, máttleysi eða mæði
- minnkuð matarlyst
- svefnleysi, syfja
- krampar, sundl, svimi, stingandi tilfinning, náladofi eða doði, breytt bragðskyn
- hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, munnþurrkur
- vöðvaverkir
- lifrarskemmdir og gullitun húðar og augna (gula)
- rauðkláðapot (wheals), blöðrumyndun (ofsakláði), kláði, aukin svitamyndun
- þreyta, almenn vanlíðan, hiti

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir, sem koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 notendum eru taldar hér að neðan:

- of fáar hvítar blóðfrumur, sem hjálpa til við að verjast sýkingum, og blóðfrumur sem hjálpa til við að stöðva blæðingu
- rauður eða fjólublár húðlitur sem getur verið vegna þess að blóðflögur eru of fáar, eða vegna annarra breytinga á blóðfrumum
- breytingar á niðurstöðum efnamælinga í blóði (há gildi kólesteróls og fituefna)
- lág kalíumgildi í blóði
- skjálfti
- óeðlilegt hjartarafrit, breyting í hjartsláttartíðni eða takti
- lifrabíln
- ofnæmisviðbrögð (stundum alvarleg), þ.m.t. útbreidd blöðruútbrot og húðflögnun, alvarleg húðviðbrögð, þroti í vörum eða andliti
- hárlós

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Sjúklingar og aðstandendur þeirra geta einnig tilkynnt aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar.

Leiðbeiningar eru á heimasíðu Lyfjastofnunar (sjá „Aukaverkanir“) www.lyfjastofnun.is

5. HVERNIG GEYMA Á DIFLUCAN

- Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota Diflucan eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Hettuglös úr gleri: Má ekki frjósa.
- **Plasthúðaðir PVC pokar: Geymið við lægri hita en 30°C.** Má ekki frjósa. Lyfið er einnota eingöngu. Farga á allri ónotaðri innrennslislausn eftir að umbúðir hafa verið rofna.

Ekki má flegja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

6. AÐRAR UPPLÝSINGAR

Hvað inniheldur Diflucan innrennslislausn

- Virka efnið er flúkónazól.
- Hver ml inniheldur 2 mg af flúkónazóli.
- Önnur innihaldsefni eru: natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf og natríum hýdroxíð (til stillingar sýrustigs).

Útlit Diflucan innrennslislausnar og pakkningastærðir

- Diflucan er tær litlaus lausn án sýnilegra agna.
- Lyfið fæst í hettuglösnum úr gleri, sem innihalda alls 50 mg, 100 mg, 200 mg eða 400 mg af flúkónazóli, eða 1, 5, 10 eða 20 plasthúðuðum PVC pokum, sem innihalda samtals 200 mg eða 400 mg af flúkónazóli. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Þessi fylgiseðillinn var síðast samþykktur {MM/ÁÁÁÁ}.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum og heilbrigðisstarfsfólki

Innrennslishraði á ekki að vera meiri en 10 ml/mín. Diflucan er leyst í 9 mg/ml (0.9%) natríumklóríðlausn til innrennslis, hver 200 mg (100 ml glas) innihalda 15 mmól af hvoru, Na⁺ og Cl⁻. Vegna þess að Diflucan er í þunnri natríumklóríðlausn þarf að huga að innrennslisraða þegar lyfið er gefið sjúklingum sem aðeins mega fá takmarkað magn natríums eða vökva.

Flúkónazól innrennslislausn er samrýmanleg eftirtöldum lausnum til gjafar í æð:

- a) Dextrósi 5% og 20%
- b) Ringers lausn
- c) Hartmanns lausn
- d) Kalíumklóríð í dextrósa
- e) Natríumbíkarbónat 4,2% og 5%
- f) Aminosyn 3,5%
- g) Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%)
- h) Dialaflex (kviðskilunarlausn 6,36%)

Gefa má flúkónazól með innrennslislausn um sömu slöngu og ofantaldar lausnir. Þó enginn sérstakur ósamrýmanleiki sé þekktur er ekki mælt með að blanda lyfinu við önnur lyf fyrir innrennslislausn.

Innrennslislausnin er einnota eingöngu.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota blandaða innrennslislausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu almennt ekki að fara yfir 24 klukkustundir við 2°C – 8°C nema þynning hafi farið fram við stýrða og fullgildaða smitgát.

Þynna á lausnina að viðhafðri smitgát. Fyrir notkun á að skoða lausnina með tilliti til sýnilegra agna eða mislitunar. Eingöngu má nota lausnina ef hún er tær og laus við agnir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.