

VEDLEGG III
PREPARATOMTALE,
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Note: Denne preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er den versjon som er gyldig ved tidspunktet for kommisjonsvedtaket.

Etter kommisjonsvedtaket vil medlemslandenes kompetente myndigheter, i samarbeid med referanselandet, oppdatere produktinformasjonen som påkrevet. Denne preparatomtale, merking og pakningsvedlegg representerer derfor ikke nødvendigvis den gjeldende tekst.

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg kapsel, hard

[Se Vedlegg I- Fylles ut nasjonalt]]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 150 mg

Hjelpestoffer: hver harde kapsel inneholder også 149,12 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Den 150 mg harde gelatinkapselen har en turkis hoveddel og en turkis hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-150" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 1.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diflucan er indisert ved følgende soppinfeksjoner hos voksne (se pkt. 5.1):

- Akutt vaginal candidiasis når lokal behandling ikke er egnet.
- *Candidabalanitt* når lokal behandling ikke er egnet.

Behandling kan starte før resultatene av dyrking og andre laboratorietester er kjent. Med en gang disse resultatene er tilgjengelige skal imidlertid den antiinfektive behandling tilpasses deretter.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

150 mg som en enkeltdose.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Såfremt det ikke foreligger tegn på redusert nyrefunksjon kan normal dosering gis.

Nedsatt nyrefunksjon

Flukonazol utskilles hovedsakelig i urinen som uendret virkestoff. Ingen endringer i enkeltdosebehandlingen er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrike pasienter

Sikkerhet og effekt for indikasjonen genital candidiasis i den pediatrike populasjonen er ikke bekreftet. Nåværende tilgjengelige data fra andre indikasjoner til barn er beskrevet i punkt 4.8. Dersom behandling av ungdom (fra 12 til 17 år) er nødvendig, bør doseringen være det samme som for voksne.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1).

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Diflucan i gjentatte doser på 400 mg/dag eller høyere, basert på resultater fra en flerdose interaksjonsstudie. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som for eksempel cisaprid, astemizol, pimoizid, kinidin og erytromycin er kontraindisert hos pasienter som behandles med flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nyre

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Lever og galleveier

Sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale tilfeller, har blitt forbundet med Diflucan, primært hos pasienter med alvorlige underliggende lidelser. Det er ikke påvist noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder i forbindelse med flukonazolassosiert levertoksisitet. I de fleste tilfellene har levertoksiteten til flukonazol vært reversibel ved seponering.

Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsverdier under behandling med flukonazol må følges nøye med henblikk på utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienten bør informeres om symptomer som tyder på alvorlig leverpåvirkning (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør umiddelbart avbrytes og pasienten bør oppsøke lege.

Kardiovaskulære

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har blitt forbundet med forlengelse av QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Ved overvåkning etter markedsføring er det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som ble behandlet med Diflucan. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, unormale elektrolyttverdier og samtidig bruk av andre medisiner som kunne ha innvirkning.

Diflucan skal administreres med forsiktighet til pasienter med disse potensielle proarytmiske tilstandene. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin er vist å forlenge QTc-intervallet ved anbefalt terapeutisk dose og er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales ikke (se punkt 4.5).

Hudreaksjoner

Under behandling med flukonazol har pasienter i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. AIDS-pasienter har økt tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av forskjellige legemidler. Utvikles utslett som man mener er relatert til flukonazol hos pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner, må videre behandling med dette legemidlet unngås. Hvis det oppstår utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner, må de følges nøye opp, og flukonazolbehandlingen må avbrytes hvis det utvikles *bulløse* lesjoner eller *erythema* multifforme.

Overfølsomhet

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon.

Cytokrom P450

Flukonazol er en potent CYP2C9-hemmer, og en moderat CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en hemmer av CYP2C19. Pasienter som får samtidig behandling med Diflucan og legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges nøye (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig bruk av flukonazol i doser mindre enn 400 mg/dag og terfenadin bør følges nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjelpestoffer

Kapslene inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, sukrase-isomaltasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Cisaprid: Det er rapportert tilfeller av kardiale hendelser, inkludert *torsades de pointes*, ved samtidig bruk av flukonazol med cisaprid. En kontrollert studie viste at samtidig bruk av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig bruk av cisaprid og flukonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Det er rapportert tilfeller av alvorlige kardiale dysrytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervall, hos pasienter som har fått azolantimykotika sammen med terfenadin. Interaksjonsstudier ble derfor gjennomført. Én studie med flukonazol 200 mg/dag avdekket ingen forlengelse av QTc-intervall. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol viste at flukonazol gitt i doser på 400 mg/dag eller høyere ga signifikant økte plasmanivåer av terfenadin ved samtidig bruk. Samtidig behandling med flukonazol i doser på 400 mg eller høyere og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved samtidig bruk av flukonazol i daglige doser mindre enn 400 mg og terfenadin bør pasienten følges nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol med astemizol kan redusere clearance av astemizol. Dette fører til økte plasmakonsentrasjoner av astemizol som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig bruk av flukonazol og pimozid medføre hemming av metabolismen av pimozid. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol og kinidin føre til hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært assosiert med QT-

forlengelse og i sjeldne tilfeller *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler anbefales ikke:

Halofantrin: Flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av halofantrin på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighetsregler og dosejustering:

Effekter av andre legemidler på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga en reduksjon i AUC på 25 % og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Doseøkning av flukonazol bør vurderes hos pasienter som får rifampicin samtidig.

Interaksjonsstudier har vist at det ikke er noen klinisk relevant reduksjon av absorpsjonen av flukonazol når flukonazol gis peroralt sammen med mat, cimetidin eller antacida, eller etter helkroppsstråling ved benmargstransplantasjon.

Effekter av flukonazol på andre legemidler

Flukonazol er en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 og en moderat hemmer av CYP3A4. Flukonazol er også en hemmer av isozymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene som blir nevnt under, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre substanser som metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4 ved samtidig bruk med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av slike kombinasjoner og pasienten bør følges nøye. Grunnet lang halveringstid vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4-5 dager etter seponering av flukonazolbehandling (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos friske frivillige ble alfentanil AUC₁₀ fordoblet, antakeligvis grunnet hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan eventuelt måles ved initiering av kombinasjonsbehandling og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunosupprimerte mus ga følgende resultater: en liten additiv soppdrepende effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Klinisk signifikans av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia: Som for andre azolantimykotika er det etter markedsføring rapportert blødningshendelser (blåmerker, neseblødning, gastrointestinalblødning, hematuri og melena) i forbindelse med økt protrombintid hos pasienter som får flukonazol og warfarin samtidig. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintid forlenget med opp til det dobbelte, antakelig pga. en hemming av metabolisme av warfarin via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintype samtidig med fluconazol bør protrombintiden monitoreres nøye. Dosejustering av warfarin kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), for eksempel midazolam, triazolam: Ved samtidig bruk med midazolam gitt peroralt ga flukonazol betydelige økninger i midazolamkonsentrasjoner, samt psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg fluconazol og oral dosering av 7,5 mg midazolam økte AUC for midazolam, og halveringstiden økte med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Når fluconazol 200 mg daglig ble gitt samtidig med oral dosering av triazolam 0,25 mg økte AUC for triazolam og halveringstiden økte med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med fluconazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør reduksjon av benzodiazepindosen vurderes og pasienten bør følges nøye.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin og en økning i serumkonsentrasjoner av karbamazepin på 30 % er sett. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepin-toksisitet. En dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan potensielt øke systemisk eksponering av kalsiumantagonister. Hyppig monitorering av bivirkninger anbefales.

Celekoksib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg), økte C_{max} og AUC av celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. En halvering av celekoksib-dosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Ved økt oppmerksomhet på risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin kan kombinasjonen brukes.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning grunnet mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Hos friske frivillige ble det også vist at flukonazol ga en betydelig forsinket eliminering av fentanyl. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktase hemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av flukonazol med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin. Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatininkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom man ser en markert økning av kreatininkinase eller dersom myopati/rabdomyolyse er diagnostisert eller mistenkt.

Immunosuppressiva (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol gir en betydelig økning av konsentrasjon og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en 1,8 ganger økning av AUC for ciklosporin. Legemidlene kan kombineres med en dosereduksjon av ciklosporin som er basert på ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjon av everolimus gjennom hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er studert *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinasjonen kan brukes med en dosejustering av sirolimus basert på effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av peroralt administrert takrolimus inntil det femdobbelte, grunnet hemming av metabolismen av takrolimus via CYP3A4 i tarmen. Det ble ikke

sett signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus ble gitt intravenøst. Økte takrolimusnivåer har blitt assosiert med nefrotoksisitet. Dosen av peroralt administrert takrolimus bør reduseres, basert på takrolimuskonsentrasjonen.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolismeringen av losartan til dets aktive metabolitt (E-31 74), som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår under behandling med losartan. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

Metadon: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon kan være nødvendig.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler: $C_{\max}$ og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig bruk av flukonazol, sammenliknet med flurbiprofen alene. Likeledes økte $C_{\max}$ og AUC av den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % ved samtidig bruk av flukonazol med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenliknet med racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er spesifikt undersøkt, har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering av andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (for eksempel naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.

Fenytoin: Flukonazol hemmer den hepatiske metabolismeringen av fenytoin. Samtidig gjentatte doseringer med 200 mg flukonazol og 250 mg intravenøs fenytoin, gav en økning av fenytoin AUC₂₄ på 75 % og $C_{\min}$ på 128 %. Ved samtidig bruk bør serumkonsentrasjonen av fenytoin følges for å unngå fenytointoksisitet.

Prednison: Det er rapportert at en levertransplantert pasient som ble behandlet med prednison utviklet akutt binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol etter tre måneders behandling. Seponeringen av flukonazol forårsaket antakelig en økt CYP3A4-aktivitet som førte til økt metabolismering av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, og øker AUC for rifabutin med inntil 80 %. Uveitt er sett ved kombinasjon av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling bør man være oppmerksom på eventuelle symptomer på rifabutintoksisitet.

Sakinavir: Flukonazol øker sakinavir AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis ca. 50 % og 55 %, grunnet hemming av hepatisk metabolismering av sakinavir via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon sakinavir/ritonavir er ikke undersøkt, og kan være mer markert. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonylureaderivater: Flukonazol er vist å gi forlenget halveringstid i serum av samtidig administrerte orale sulfonylurea-derivater (for eksempel klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig monitorering av blodglukose og hensiktsmessig dosereduksjon av sulfonylureaderivater anbefales ved samtidig administrering.

Teofyllin: En placebokontrollert interaksjonsstudie har vist at flukonazol 200 mg i 14 dager reduserte gjennomsnittlig plasmaclearance av teofyllin med 18 %. Pasienter på høye doser teofyllin eller pasienter som på annen måte er utsatt for toksisk effekt av teofyllin, må observeres nøye og behandlingen modifiseres dersom de viser tegn på teofyllintoksisitet mens de får flukonazol.

Vinkaalkaloider: Selv om det ikke er undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin), og føre til nevrotoksisitet, muligens forårsaket av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: En pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoidsyre (A-vitaminsyre) og flukonazol, utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor *cerebri*, som opphørte etter seponering av flukonazolbehandling. Kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på en eventuell forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9 og CYP3A4 hemmer): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og peroral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) til 8 friske mannlige forsøkspersoner resulterte i en økning i C_{max} og AUC_{τ} av vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått hvilken dosereduksjon og/eller -frekvens av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten. Overvåking av vorikonazolassosierte bivirkninger anbefales dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol øker C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 %, på grunn av en reduksjon i clearance av oral zidovudin på ca. 45 %. Halveringstiden til zidovudin ble likeledes forlenget med ca. 128 % ved kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som behandles med denne kombinasjonen bør derfor følges med tanke på utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. En dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: I en åpen, randomisert, trearmet crossoverstudie som involverte 18 friske forsøkspersoner ble effekten av azitromycin på farmakokinetikken til flukonazol vurdert. En 1200 mg peroral dose av azitromycin og en 800 mg peroral dose av flukonazol ble gitt. Effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin ble også vurdert. Det ble ikke funnet signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom flukonazol og azitromycin.

Perorale prevensjonsmidler: To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. Hormonkonsentrasjonen ble ikke påvirket i vesentlig grad i studien med 50 mg flukonazol daglig, mens 200 mg daglig førte til økt AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er lite sannsynlig at flukonazol gitt i disse doser vil påvirke effekten av perorale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra flere hundre gravide kvinner som ble behandlet med standarddoser av flukonazol (< 200 mg/dag), gitt som en enkeltdose eller ved gjentatt dosering i første trimester, viste ingen uønskede effekter på fosteret. Det er rapportert om medfødte multiple misdannelser hos nyfødte (inkludert brakycfali, øredysplasi, stor fremre fontanell, buet lårben og radio-humeral synostose), der mødrene har blitt behandlet i minst tre måneder eller lengre med høye doser flukonazol (400-800 mg/dag) for coccidioidomykose. Sammenhengen mellom flukonazolbruk og disse hendelsene er uklar.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Standarddoser og kortsiktige behandlinger med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med mindre det er høyst nødvendig.

Høye doser og/eller langvarige regimer med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med unntak for potensielt livstruende infeksjoner.

Amming

Flukonazol går over i morsmelk og når konsentrasjoner lavere enn den i plasma. Amming kan opprettholdes etter engangsbruk av en standarddose 200 mg flukonazol eller mindre. Amming anbefales ikke etter gjentatt bruk eller etter høye doser flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av Diflucan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på risiko for svimmelhet eller krampeanfall (se pkt. 4.8) mens de tar Diflucan, og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

De mest hyppig rapporterte bivirkningene ($> 1/10$) er hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger er rapportert under behandling med Diflucan, med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre Vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomnia	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesier, svimmelhet, smaksforstyrrelse	Tremor
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	
Hjertesykdommer			Torsades de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme,	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørhet	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninaminotransferase (se pkt. 4.4), økt aspartataminotransferase (se pkt. 4.4), økt alkalisk fosfatase i blod (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutløst utslett (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), kløe, økt svette,	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopeci
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse, illebefinnende, asteni, feber	
--	--	---	--

Pediatriiske pasienter

Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratorieverdier som ble sett i kliniske studier på barn, bortsett fra ved indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som er sett hos voksne.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering med Diflucan, og hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert i denne sammenheng.

Ved en overdose kan symptomatisk behandling (om nødvendig med støttende tiltak og ventrikkelskylling), være tilstrekkelig.

Siden flukonazol i stor grad skilles ut i urinen, er det sannsynlig at forsert diurese øker eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC klassifisering

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et triazol antimykotikum. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450-mediert 14 alfa-lanosteroldemetylering som er et essensielt trinn i fungal ergosterolbiosyntese. Akkumulering av 14 alfa-metylsteroler samsvarer med påfølgende tap av ergosterol i fungale cellemembraner og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazol. Flukonazol er vist å være mer selektiv overfor mykotiske cytokrom P-450-enzymmer enn overfor ulike mammale cytokrom P-450-enzymssystemer.

Flukonazol 50 mg daglig i opp til 28 dager er vist ikke å påvirke plasmakonsentrasjoner av testosteron hos menn eller steroidnivåer hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons i friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller multiple doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker metabolismen av antipyrin.

In vitro følsomhet

Flukonazol viser antimykotisk aktivitet mot de fleste klinisk vanlige *Candida*-arter (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) *in vitro*. *C. glabrata* viser høy grad av følsomhet mens *C. krusei* er resistent overfor flukonazol.

Flukonazol viser også *in vitro*-aktivitet overfor *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* samt de endemiske muggsoppene *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD forhold

I dyrestudier er det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida*-arter. I kliniske studier er det en nesten 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også en direkte men ufullstendig forbindelse mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på oral candidiasis og, i mindre grad, candidemi. Tilsvarende helbredelse er mindre sannsynlig for infeksjoner forårsaket av stammer med høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanisme(r)

Candida-arter har utviklet et utvalg av resistensmekanismer overfor azolantimykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere resistensmekanismer er kjent for å gi en høy minste hemmende konsentrasjon (minimum inhibitory concentrations, MICs) av flukonazol, noe som har uheldig innvirkning på *in vivo*- og klinisk effekt.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med *Candida*-stammer andre enn *C. albicans*, som ofte ikke er følsomme for flukonazol (f.eks. *Candida krusei*). Slike tilfeller kan kreve annen antimykotisk behandling.

Terskelverdi (ifølge EUCAST)

På grunnlag av analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST ("European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing") beregnet terskelverdier for flukonazol for *Candida*-arter ("EUCAST Flukonazol rational document (2007)" – versjon 2). Disse er inndelt i ikke artsrelaterte terskelverdier, som er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger av spesifikke arter, og artsrelaterte terskelverdier for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse terskelverdien er angitt i tabellen under:

Antimykotikum	Artsrelaterte terskelverdier (S≤/R>)					Ikke artsrelaterte terskelverdier ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom ("Susceptible"), R = Resistent

A. = Ikke artsrelaterte terskelverdier er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordeling av spesifikke arter. De brukes kun for organismer som ikke har spesifikke terskelverdier.

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke ettersom arten er et dårlig mål for behandling med legemidlet.

IE = Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for at den aktuelle arten er en god målart for behandling med legemidlet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol er tilnærmet like ved intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon

Etter peroral administrering er absorpsjonen av flukonazol god og plasmanivåer (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av nivåene som oppnås etter intravenøs administrering. Peroral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppstår mellom 0,5 og 1,5 timer etter dosering i fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Nitti prosent steady state nås etter 4–5 dager når det gis gjentatte daglige doser én gang daglig. Administrering av en metningsdose (på dag 1) som er dobbelt så høy som den vanlige daglige dosen gjør at plasmanivået nærmer seg 90 % "steady state" på dag 2.

Distribusjon

Distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total kroppssvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Flukonazol penetrerer enkelt inn i alle kroppsvæsker som er undersøkt. Flukonazolnivå i spytt og sputum er det samme som i plasma. Ved soppmeningitt er flukonazolnivået i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen

Høye konsentrasjoner av flukonazol i hud, som er høyere enn serumkonsentrasjoner, oppnås i stratum corneum, epidermis/dermis og ekkrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg/dag var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 µg/g. 7 dager etter seponering av behandlingen var konsentrasjonen fortsatt 5,8 µg/g. Ved en engangsdose på 150 mg/uke var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum 23,4 µg/g på dag 7. 7 dager etter den andre dosen var den fortsatt 7,1 µg/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 µg/g i friske negler og 1,8 µg/g i syke negler. Flukonazol var fortsatt målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles omdannet i urinen. Flukonazol er en selektiv hemmer av isozym CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en hemmer av isozym CYP2C19.

Eliminasjon

Plasma halveringstid for flukonazol er ca 30 timer. Hovedeliminasjonsveien er via nyrene, og ca. 80 % av den administrerte dosen gjenfinnes som uendret legemiddel i urinen. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke observert.

Den lange plasmahalveringstiden er grunnlag for enkeltdosebehandling av vaginal candidiasis og dosering én gang/dag og én gang/uke for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 20 ml/min) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timer hemodialyse er ca. 50 % av flukonazol eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetiske data for 113 barn i 5 studier er vurdert; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier og en studie på premature nyfødte barn. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endringer i formuleringen delvis ut i studien. Tilleggs materiale var tilgjengelig fra en ”compassionate use”-studie.

Etter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol hos barn mellom 9 måneder og 15 år, ble AUC beregnet til ca. 38 µg t/ml pr. 1 mg/kg dose-enhet. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatte doser. Det ble funnet en lenger plasmahalveringstid på ca. 24 timer etter en enkeltdose flukonazol. Dette er sammenliknbart med flukonazol plasmahalveringstiden etter en enkel administrasjon av 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager-11 måneder. Distribusjonsvolumet for denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittsalderen ved første dose var 24 timer (intervall 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) for 12 premature barn som i gjennomsnitt var født i 28. svangerskapsuke. Syv pasienter fullførte studien; maksimalt fem intravenøse infusjoner av flukonazol 6 mg/kg ble gitt hver 72. time. Den gjennomsnittlige halveringstiden på dag 1 var 74 timer (intervall 44-185), som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (intervall 30-131) på dag 7 og 47 (intervall 27-68) på dag 13. Areal under kurven (mikrogram.t/ml) var 271 (intervall 173-385) på dag 1, økte til et gjennomsnitt på 490 (intervall 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (intervall 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (intervall 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (intervall 510-2130) på dag 7 og 1328 (intervall 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre, som mottok én peroral dose av flukonazol 50 mg. Ti av pasientene ble samtidig medisinerert med diuretika. C_{max} var

1,54 µg/ml og ble nådd 1,3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ µg t/ml, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, frivillige menn. Samtidig medisinerings med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller C_{max} . I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og estimat for renal clearance for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre frivillige. Forandringen i fordelingen av flukonazol i eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, til at det indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenese

Flukonazol er ikke vist å ha karsinogent potensiale i mus og rotte som fikk peroral behandling med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag i 24 måneder (ca. 2-7 ganger høyere enn anbefalt human dose). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde en økt forekomst av hepatocellulære adenomer.

Reproduksjonstoksitet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter som fikk daglige perorale doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen fostereffekter ble observert ved doser på 5 eller 10 mg/kg. Økninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, forstørret nyrebekken) og forsinket forbeining ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryodødeligheten hos rotter, og fostermisdannelser inkluderte bølgeformede ribben, ganespalte og unormal kraniofacial forbeining. Fødselen startet litt forsinket ved 20 mg/kg peroral dose og dystoki og forlengelse av fødsel ble observert i et par hunnrotter ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelser på fødselsforløpet ble gjenspeilet ved en liten økning i antall dødfødte avkom og redusert neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Effekter på fødselsforløpet hos rotte er forenlig med den artsspesifikke østrogensenkende effekten som oppstår med høye doser flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Silika, vannfri kolloidal
Magnesiumstearat
Natriumlaurylsulfat

Sammensetning kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Patentblått (E131)

Trykksverte:

Skjellakk (glasur), svart jernoksid, N-butyl alkohol, dehydrert alkohol, rensset vann, propylenglykol, industriell rødsprit, isopropanol, ammoniakkløsning, konsentrert, kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

150 mg kapsler: klare PVC blisterpakninger eller hvite ugjennomskinnelige PVC/PVDC blisterpakninger med bakside av aluminiumsfolie.

Hver pakke inneholder en hard kapsel.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {navn på medlemsland/myndighet}

[Fylles ut nasjonalt]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg kapsel, hard
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg kapsel, hard
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg kapsel, hard
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 200 mg kapsel, hard
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 50 mg
Hjelpestoff: hver harde kapsel inneholder også 49,70 mg laktosemonohydrat

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 100 mg
Hjelpestoff: hver harde kapsel inneholder også 99,41 mg laktosemonohydrat

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 150 mg
Hjelpestoff: hver harde kapsel inneholder også 149,12 mg laktosemonohydrat

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 200 mg
Hjelpestoff: hver harde kapsel inneholder også 198,82 mg laktosemonohydrat

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel.

Den 50 mg harde gelatinkapselen har en hvit hoveddel og en turkis hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-50" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 4.

Den 100 mg harde gelatinkapselen har en hvit hoveddel og en blå hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-100" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 2.

Den 150 mg harde gelatinkapselen har en turkis hoveddel og en turkis hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-150" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 1.

Den 200 mg harde gelatinkapselen har en hvit hoveddel og en fiolett hette påtrykt "Pfizer" og koden "FLU-200" med sort blekk. Kapselen er størrelse nummer 0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diflucan er indisert ved følgende soppinfeksjoner (se pkt. 5.1).

Diflucan er indisert hos voksne til behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4.4).
- Coccidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis.
- Mukosal candidiasis, inklusiv orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.

- Kronisk oral atrofisk candidiasis (sår munn pga. protese) hvis dental hygiene eller lokal behandling er utilstrekkelig.
- Vaginal candidiasis, akutt eller residiv; når lokalbehandling ikke er egnet.
- Candidabalanitt når lokal behandling ikke er egnet.
- Dermatomykoser inkludert *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, og dermale *candida* infeksjoner når systemisk behandling er indisert.
- *Tinea unguinum* (onykomykose) når annen behandling ikke er egnet.

Diflucan er indisert hos voksne for profylakse:

- Ved gjentatte tilfeller av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Ved gjentatte tilfeller av orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- For å redusere forekomsten av tilbakefall av vaginal candidiasis (4 tilfeller eller flere pr. år).
- Forebygging av soppinfeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni (som pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

Diflucan er indisert hos nyfødte, fullbårne spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0 til 17 år:

Diflucan brukes til behandling av mukosal candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og til forebygging av soppinfeksjoner hos immunkompromitterte pasienter. Diflucan kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan starte før resultatene av dyrking og andre laboratorietester er kjent. Med en gang disse resultatene er tilgjengelige skal imidlertid den antiinfektive behandling tilpasses deretter.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør baseres på egenskapene og alvorlighetsgraden av soppinfeksjonen. Behandling av infeksjoner som krever behandling med gjentatte doser skal pågå til kliniske parametre eller laboratorietester tilsier at den aktive soppinfeksjon har avtatt. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan medføre tilbakefall av den aktive infeksjonen.

Voksne

Indikasjoner		Dosering	Behandlingsvarighet
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt	IMetningsdose: 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 200 mg to 400 mg daglig	Vanligvis minst 6 til 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan den daglige dosen økes til 800 mg.
	Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for residiv.	200 mg daglig	200 mg daglig gis på ubestemt tid

Coccidioidomykose		200 mg til 400 mg	Fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lenger, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for enkelte infeksjoner, spesielt for meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Metningsdose: 800 mg på dag 1. Påfølgende dose: 400 mg daglig	Generelt er anbefalt behandlingsvarighet for candidemi 2 uker etter første negative resultat fra blodkultur og etter at tegn og symptomer som skyldes candidemi er borte.
Behandling av mukosal candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1. Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	7-21 dager (til forbedring av orofaryngeal candidiasis inntreffer). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Øsofageal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1. Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	14-30 dager (til forbedring av øsofageal candidiasis oppnås). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Candiduria	Dose: 200 mg til 400 mg daglig	7-21 dager. Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg daglig	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg daglig	Inntil 28 dager, evt. lengre, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad og underliggende immun-kompromittering og infeksjon.
Forebygging av residiv av mukosal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall	- Orofaryngeal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
	- Øsofageal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
Genital candidiasis	- Akutt vaginal candidiasis - Candidabalanitt	150 mg	Enkeltdose

	- Behandling og forebygging av residiverende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder i løpet av et år)	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4, and 7) etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 150 mg én gang i uken	Vedlikeholdsdose: 6 måneder.
Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> -infeksjoner	150 mg én gang i uken eller 50 mg daglig	2 til 4 uker, ved <i>tinea pedis</i> kan det være nødvendig med behandling i opptil 6 uker.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg til 400 mg én gang i uken	1-3 uker
		50 mg én gang daglig	2 til 4 uker
	- <i>tinea unguium</i> (onykomykose)	150 mg én gang i uken	Behandlingen bør pågå til den infiserte neglen er erstattet (uinfisert negl vokser ut). Gjenvekst av finger- og tånegler tar vanligvis henholdsvis 3 til 6 måneder og 6 til 12 måneder. Veksthastigheten kan imidlertid variere mye fra individ til individ, og med alder. Neglene kan i enkelte tilfeller forbli misdannet etter vellykket behandling av langvarige, kroniske infeksjoner.
Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni		200 mg til 400 mg	Behandlingen bør innledes flere dager før antatt onset av neutropeni og bør fortsette i 7 dager etter bedring, når nøytrofiltallet har økt til over 1000 celler/mm ³ .

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Dosen bør justeres i henhold til nyrefunksjonen (se ”Nedsatt nyrefunksjon”).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig ved engangsdosering. Hos pasienter (inkludert barn) med nedsatt nyrefunksjon som vil få gjentatte doser flukonazol gis metningsdose på 50 mg til 400 mg, basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen. Etter metningsdosen skal daglig dose (i henhold til indikasjon) gis i henhold til følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Prosent av anbefalt dose
>50	100 %
≤ 50 (ikke dialyse)	50 %
Regelmessig dialyse	100 % etter hver dialyse

Pasienter som får regelmessig dialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver dialyse. På dager uten dialyse bør pasienten få en redusert dose, i henhold til den enkelte pasients kreatinin clearance.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatriske pasienter

Hos barn bør en maksimal daglig dose på 400 mg ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infeksjoner hos voksne er behandlingsvarighet avhengig av klinisk og mykologisk respons. Diflucan gis som en daglig enkeltdose.

For barn med redusert nyrefunksjon, se dosering for ”*Redusert nyrefunksjon*”. Farmakokinetikken til flukonazol er ikke undersøkt hos barn med nedsatt nyrefunksjon (for ”*Nyfødte, fullbårne spebarn*” som ofte er utsatt for renal umodenhet, se under).

Spedbarn, småbarn og barn (fra 28 dager til 11 år):

<u>Indikasjoner</u>	<u>Dosering</u>	<u>Anbefalinger</u>
-Mukosal candidiasis	Metningsdose: 6 mg/kg Påfølgende dose: 3 mg/kg daglig	Metningsdose kan brukes den første dagen for å oppnå ”steady-state” raskere
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt	Dose: 6 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv	Dose: 6 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Forebygging av <i>Candida</i> hos pasienter med kompromittert immunfunksjon	Dose: 3 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av neutropeni (se Voksne)

Ungdom (fra 12 til 17 år):

Forskriver må vurdere hvilken dosering (voksne eller barn) som er mest hensiktsmessig avhengig av vekt og pubertal utvikling. Kliniske data indikerer at barn har en høyere flukonazol-clearance enn den som er observert hos voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på henholdsvis 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå sammenlignbar systemisk eksponering.

Sikkerhet og effekt for indikasjonen genital candidiasis i den pediatriske populasjonen er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige sikkerhetsdata for andre pediatriske indikasjoner er beskrevet i pkt. 4.8. Dersom behandling av genital candidiasis av ungdom (fra 12 til 17 år) er nødvendig, bør doseringen være det samme som for voksne.

Nyfødte, fullbårne spebarn (0 til 27 dager):

Nyfødte eliminerer flukonazol langsomt. Det finnes få farmakokinetiske data som underbygger denne doseringen til fullbårne, nyfødte barn (se pkt. 5.2).

<u>Aldersgruppe</u>	<u>Dosering</u>	<u>Anbefalinger</u>
Nyfødte, fullbårne barn (0 til 14 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 72. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Nyfødte, fullbårne barn (fra 15 til 27 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 48. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte

Diflucan kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusjon. Administrasjonsveien avhenger av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendig å endre den daglige dosen ved overgang fra intravenøs til peroral administrering, eller omvendt.

Kapslene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, relaterte azol-substanser, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1)

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Diflucan i gjentatte doser på 400 mg/dag eller høyere, basert på resultater fra en flerdose interaksjonsstudie. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som for eksempel cisaprid, astemizol, pimoizid, kinidin og erytromycin er kontraindisert hos pasienter som behandles med flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Fluconazol har vært undersøkt ved behandling av *tinea capitis* hos barn. Det er ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og suksessraten var mindre enn 20 %. Diflucan skal derfor ikke brukes ved *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av kryptokokkose andre steder (f.eks pulmonal og kutan kryptokokkose) er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Dyp endemisk mykose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av andre former for endemiske mykoser slik som *paracoccidioidomykose*, *lymfokutan sporotrikose* og *histoplasmose* er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nyre

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Lever og galleveier

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale tilfeller, har blitt forbundet med Diflucan, primært hos pasienter med alvorlige underliggende lidelser. Det er ikke påvist noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder ved flukonazolassosiert levertoksisitet. I de fleste tilfellene har levertoksisiteten til flukonazol vært reversibel ved seponering.

Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsverdier under behandling med flukonazol må følges nøye med henblikk på utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienten bør informeres om symptomer som tyder på alvorlig leverpåvirkning (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør umiddelbart avbrytes og pasienten bør oppsøke lege.

Kardiovaskulære

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har blitt forbundet med forlengelse av QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Ved overvåkning etter markedsføring er det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som ble behandlet med Diflucan. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, unormale elektrolyttverdier og samtidig bruk av andre medisiner som kunne ha innvirkning.

Diflucan skal administreres med forsiktighet til pasienter med disse potensielle proarytmiske tilstandene. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin er vist å forlenge QTc-intervallet ved anbefalt terapeutisk dose og er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales ikke (se punkt 4.5).

Hudreaksjoner

Under behandling med flukonazol har pasienter i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. AIDS-pasienter har økt tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av forskjellige legemidler. Hvis det oppstår utslett som man mener er relatert til flukonazol hos pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner, må videre behandling med dette legemidlet unngås. Hvis det oppstår utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner, må de følges nøye opp, og flukonazolbehandlingen må avbrytes hvis det utvikles *bulløse* lesjoner eller *erythema* multiforme.

Overfølsomhet

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

Flukonazol er en potent CYP2C9-hemmer, og en moderat CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en hemmer av CYP2C19. Pasienter som får samtidig behandling med Diflucan og legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges nøye (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig bruk av flukonazol i doser mindre enn 400 mg/dag og terfenadin bør følges nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjelpestoffer

Kapsler inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktose-intoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Cisaprid: Det er rapportert tilfeller av kardiale hendelser, inkludert *torsades de pointes*, ved samtidig bruk av flukonazol med cisaprid. En kontrollert studie viste at samtidig bruk av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av

cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig bruk av cisaprid og flukonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Det er rapportert tilfeller av alvorlige kardiale dysrytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervall, hos pasienter som har fått azolantimykotika sammen med terfenadin. Interaksjonsstudier ble derfor gjennomført. Én studie med flukonazol 200 mg/dag avdekket ingen forlengelse av QTc-intervall. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol viste at flukonazol gitt i doser på 400 mg/dag eller høyere ga signifikant økte plasmanivåer av terfenadin ved samtidig bruk. Samtidig behandling med flukonazol i doser på 400 mg eller høyere og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved samtidig bruk av flukonazol i daglige doser mindre enn 400 mg og terfenadin bør pasienten følges nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol med astemizol kan redusere clearance av astemizol. Dette fører til økte plamakonsentrasjoner av astemizol som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig bruk av flukonazol og pimozid medføre hemming av metabolismen av pimozid. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol og kinidin føre til hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært assosiert med QT-forlengelse og i sjeldne tilfeller *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler anbefales ikke:

Halofantrin: Flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av halofantrin på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighetsregler og dosejustering:

Effekter av andre legemidler på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga en reduksjon i AUC på 25 % og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Doseøkning av flukonazol bør vurderes hos pasienter som får rifampicin samtidig.

Interaksjonsstudier har vist at det ikke er noen klinisk relevant reduksjon av absorpsjonen av flukonazol når flukonazol gis peroralt sammen med mat, cimetidin eller antacida, eller etter helkroppsstråling ved benmargstransplantasjon.

Effekter av flukonazol på andre legemidler

Flukonazol er en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 og en moderat hemmer av CYP3A4. Flukonazol er også en hemmer av isozymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene som blir nevnt under, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre substanser som metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4 ved samtidig bruk med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av slike kombinasjoner og pasienten bør

følges nøye. Grunnet lang halveringstid vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4-5 dager etter seponering av flukonazolbehandling (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos friske frivillige ble alfentanil AUC₁₀ fordoblet, antakeligvis grunnet hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan eventuelt måles ved initiering av kombinasjonsbehandling og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunsupprimerte mus ga følgende resultater: en liten additiv soppdrepende effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Klinisk signifikans av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia: Som for andre azolantimykotika er det etter markedsføring rapportert blødningshendelser (blåmerker, neseblødning, gastrointestinalblødning, hematuri og melen) i forbindelse med økt protrombintid hos pasienter som får flukonazol og warfarin samtidig. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintid forlenget med opp til det dobbelte, antakelig pga. en hemming av metabolisme av warfarin via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintype samtidig med fluconazol bør protrombintiden monitoreres nøye. Dosejustering av warfarin kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), for eksempel midazolam, triazolam: Ved samtidig bruk med midazolam gitt peroralt ga flukonazol betydelige økninger i midazolamkonsentrasjoner, samt psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg fluconazol og oral dosering av 7,5 mg midazolam økte AUC for midazolam, og halveringstiden økte med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Når fluconazol 200 mg daglig ble gitt samtidig med oral dosering av triazolam 0,25 mg økte AUC for triazolam og halveringstiden økte med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med fluconazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør reduksjon av benzodiazepindosen vurderes og pasienten bør følges nøye.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin og en økning i serumkonsentrasjoner av karbamazepin på 30 % er sett. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepin-toksisitet. En dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan potensielt øke systemisk eksponering av kalsiumantagonister. Hyppig monitorering av bivirkninger anbefales.

Celekoksib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg), økte C_{max} og AUC av celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. En halvering av celekoksib-dosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Ved økt oppmerksomhet på risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin kan kombinasjonen brukes.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning grunnet mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Hos friske frivillige ble det vist at flukonazol ga en betydelig forsinket eliminering av fentanyl. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktase hemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av flukonazol med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin. Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatininkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom man ser en markert økning av kreatininkinase eller dersom myopati/rabdomyolyse er diagnostisert eller mistenkt.

Immunosuppressiva (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol gir en betydelig økning av konsentrasjon og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en 1,8 ganger økning av AUC for ciklosporin. Legemidlene kan kombineres ved en dosereduksjon av ciklosporin, avhengig av ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjon av everolimus gjennom hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er studert *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinasjonen kan brukes med en dosejustering av sirolimus basert på effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av peroralt administrert takrolimus inntil det femdobbelte, grunnet hemming av metabolismen av takrolimus via CYP3A4 i tarmen. Det ble ikke sett signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus ble gitt intravenøst. Økte takrolimusnivåer har blitt assosiert med nefrotoksisitet. Dosen av peroralt administrert takrolimus bør reduseres, basert på takrolimuskonsentrasjonen.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolismeringen av losartan til dets aktive metabolitt (E-31 74), som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår under behandling med losartan. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

Metadon: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon kan være nødvendig.

Ikke-steroide antiinflammatoriske midler: $C_{\max}$ og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig bruk av flukonazol, sammenliknet med flurbiprofen alene. Likeledes økte $C_{\max}$ og AUC av den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % ved samtidig bruk av flukonazol med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenliknet med racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er spesifikt undersøkt, har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering av andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (for eksempel naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.

Fenytoin: Flukonazol hemmer den hepatiske metabolismeringen av fenytoin. Samtidig gjentatte doseringer med 200 mg flukonazol og 250 mg intravenøs fenytoin, gav en økning av fenytoin AUC₂₄ på 75 % og $C_{\min}$ på 128 %. Ved samtidig bruk bør serumkonsentrasjonen av fenytoin følges for å unngå fenytointoksisitet.

Prednison: Det er rapportert at en levertransplantert pasient som ble behandlet med prednison utviklet akutt binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol etter tre måneders behandling. Seponeringen av flukonazol forårsaket antakelig en økt CYP3A4-aktivitet som førte til økt metabolisme av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, og øker AUC for rifabutin med inntil 80 %. Uveitt er sett ved kombinasjon av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling bør man være oppmerksom på eventuelle symptomer på rifabutintoksisitet.

Sakinavir: Flukonazol øker sakinavir AUC og C_{max} med henholdsvis ca. 50 % og 55 %, grunnet hemming av hepatisk metabolisme av sakinavir via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon sakinavir/ritonavir er ikke undersøkt, og kan være mer markert. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonylureaderivater: Flukonazol er vist å gi forlenget halveringstid i serum av samtidig administrerte orale sulfonylurea-derivater (for eksempel klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig monitorering av blodglukose og hensiktsmessig dosereduksjon av sulfonylureaderivater anbefales ved samtidig administrering.

Teofyllin: En placebokontrollert interaksjonsstudie har vist at flukonazol 200 mg i 14 dager reduserte gjennomsnittlig plasmaclearance av teofyllin med 18 %. Pasienter på høye doser teofyllin eller pasienter som på annen måte er utsatt for toksisk effekt av teofyllin, må observeres nøye og behandlingen modifiseres dersom de viser tegn på teofyllintoksisitet mens de får flukonazol.

Vinkaalkaloider: Selv om det ikke er undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin), og føre til nevrotoksisitet, muligens forårsaket av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: En pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoidsyre (A-vitaminsyre) og flukonazol, utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor *cerebri*, som opphørte etter seponering av flukonazolbehandling. Kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på en eventuell forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9 og CYP3A4 hemmer): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og peroral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) til 8 friske mannlige forsøkspersoner resulterte i en økning i C_{max} og AUC_{τ} av vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått hvilken dosereduksjon og/eller -frekvens av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten. Overvåking av vorikonazolassosierte bivirkninger anbefales dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol øker C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 %, på grunn av en reduksjon i clearance av oral zidovudin på ca. 45 %. Halveringstiden til zidovudin ble likeledes forlenget med ca. 128 % ved kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som behandles med denne kombinasjonen bør derfor følges med tanke på utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. En dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: I en åpen, randomisert, trearmet crossover studie som involverte 18 friske forsøkspersoner ble effekten av azitromycin på farmakokinetikken til flukonazol vurdert. En 1200 mg peroral dose av azitromycin og en 800 mg peroral dose av flukonazol ble gitt. Effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin ble også vurdert. Det ble ikke funnet signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom flukonazol og azitromycin.

Perorale prevensjonsmidler: To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. Hormonkonsentrasjonen ble ikke påvirket i vesentlig grad i studien med 50 mg flukonazol daglig, mens 200 mg daglig førte til økt AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er lite sannsynlig at flukonazol gitt i disse doser vil påvirke effekten av perorale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra flere hundre gravide kvinner som ble behandlet med standarddoser av flukonazol (< 200 mg/dag), gitt som en enkeltdose eller ved gjentatt dosering i første trimester, viste ingen uønskede effekter på fosteret. Det er rapportert om medfødte multiple misdannelser hos nyfødte (inkludert brakycefali, øredysplasi, stor fremre fontanell, buet lårben og radio-humeral synostose), der mødrene har blitt behandlet i minst tre måneder eller lengre med høye doser flukonazol (400-800 mg/dag) for *coccidioidomykose*. Sammenhengen mellom flukonazolbruk og disse hendelsene er uklar.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Standarddoser og kortsiktige behandlinger med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med mindre det er høyst nødvendig.

Høye doser og/eller langvarige regimer med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med unntak for potensielt livstruende infeksjoner.

Amming

Flukonazol går over i morsmelk og når konsentrasjoner lavere enn den i plasma. Amming kan opprettholdes etter engangsbruk av en standarddose 200 mg flukonazol eller mindre. Amming anbefales ikke etter gjentatt bruk eller etter høye doser flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påvirker ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av Diflucan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på risiko for svimmelhet eller krampeanfall (se pkt. 4.8) mens de tar Diflucan, og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

De mest hyppig rapporterte bivirkningene (> 1/10) er hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger er rapportert under behandling med Diflucan, med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomnia	

Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesier, svimmelhet, smaksforstyrrelse	Tremor
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	
Hjertesykdommer			Torsades de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørhet	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninaminotransferase (se pkt. 4.4), økt aspartataminotransferase (se pkt. 4.4), økt alkalisk fosfatase i blod (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutløst utslett (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), kløe, økt svette,	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopeci
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse, illebefinnende, asteni, feber	

Pediatriske pasienter

Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratorieverdier som ble sett i kliniske studier på barn, bortsett fra ved indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som er sett hos voksne.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering med Diflucan, og hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert i denne sammenheng.

Ved en overdose kan symptomatisk behandling (om nødvendig med støttende tiltak og ventrikkelskylling), være tilstrekkelig.

Siden flukonazol i stor grad skilles ut i urinen, er det sannsynlig at forsert diurese øker eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC klassifisering

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et triazol antimykotikum. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450-mediert 14 alfa-lanosteroldemetyletering som er et essensielt trinn i fungal ergosterolbiosyntese. Akkumulering av 14 alfa-metylsteroler samsvarer med påfølgende tap av ergosterol i fungale cellemembraner og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazol. Flukonazol er vist å være mer selektiv overfor mykotiske cytokrom P-450-enzymmer enn overfor ulike mammale cytokrom P-450-enzymssystemer.

Flukonazol 50 mg daglig i opp til 28 dager er vist ikke å påvirke plasmakonsentrasjoner av testosteron hos menn eller steroidnivåer hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons i friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller multiple doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker metabolismen av antipyrin.

In vitro følsomhet

Flukonazol viser antimykotisk aktivitet mot de fleste klinisk vanlige *Candida*-arter (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) *in vitro*. *C. glabrata* viser høy grad av følsomhet mens *C. krusei* er resistent overfor flukonazol.

Flukonazol viser også *in vitro*-aktivitet overfor *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* samt de endemiske muggsoppene *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD forhold

I dyrestudier er det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida*-arter. I kliniske studier er det en nesten 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også en direkte men ufullstendig forbindelse mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på oral candidiasis og, i mindre grad, candidemi. Tilsvarende helbredelse er mindre sannsynlig for infeksjoner forårsaket av stammer med høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanisme(r)

Candida-arter har utviklet et utvalg av resistensmekanismer overfor azolantimykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere resistensmekanismer er kjent for å gi en høy minste hemmende konsentrasjon (minimum inhibitory concentrations, MICs) av flukonazol, noe som har uheldig innvirkning på *in vivo*- og klinisk effekt.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med *Candida*-stammer andre enn *C. albicans*, som ofte ikke er følsomme for flukonazol (f.eks. *Candida krusei*). Slike tilfeller kan kreve annen antimykotisk behandling.

Terskelverdi (ifølge EUCAST)

På grunnlag av analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST ("European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing") beregnet terskelverdier for flukonazol for *Candida*-arter ("EUCAST Flukonazol rational document (2007)" – versjon 2). Disse er inndelt i ikke artsrelaterte terskelverdier, som er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger av spesifikke arter, og artsrelaterte terskelverdier for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse terskelverdien er angitt i tabellen under:

Antimykotikum	Artsrelaterte terskelverdier (S≤/R>)					Ikke artsrelaterte terskelverdier ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom ("Susceptible"), R = Resistent

A. = Ikke artsrelaterte terskelverdier er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordeling av spesifikke arter. De brukes kun for organismer som ikke har spesifikke terskelverdier.

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke ettersom arten er et dårlig mål for behandling med legemidlet.

IE = Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for at den aktuelle arten er en god målart for behandling med legemidlet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol er tilnærmet like ved intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon

Etter peroral administrering er absorpsjonen av flukonazol god og plasmanivåer (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av nivåene som oppnås etter intravenøs administrering. Peroral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppstår mellom 0,5 og 1,5 timer etter dosering i fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Nitti prosent steady state nås etter 4–5 dager når det gis gjentatte daglige doser én gang daglig. Administrering av en metningsdose (på dag 1) som er dobbelt så høy som den vanlige daglige dosen gjør at plasmanivået nærmer seg 90 % "steady state" på dag 2.

Distribusjon

Distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total kroppssvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Flukonazol penetrerer enkelt inn i alle kroppsvæsker som er undersøkt. Flukonazolnivå i spytt og sputum er det samme som i plasma. Ved soppmeningitt er flukonazolnivået i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen

Høye konsentrasjoner av flukonazol i hud, som er høyere enn serumkonsentrasjoner, oppnås i stratum corneum, epidermis/dermis og ekrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg/dag var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 µg/g. 7 dager etter seponering av behandlingen var konsentrasjonen fortsatt 5,8 µg/g. Ved en engangsdose på 150 mg/uke var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum 23,4 µg/g på dag 7. 7 dager etter den andre dosen var den fortsatt 7,1 µg/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 µg/g i friske negler og 1,8 µg/g i syke negler. Flukonazol var fortsatt målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles omdannet i urinen. Flukonazol er en selektiv hemmer av isozym CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en hemmer av isozym CYP2C19.

Eliminasjon

Plasma halveringstid for flukonazol er ca 30 timer. Hovedeliminasjonsveien er via nyrene, og ca. 80 % av den administrerte dosen gjenfinnes som uendret legemiddel i urinen. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke observert.

Den lange plasmahalveringstiden er grunnlag for enkeltdosebehandling av vaginal candidiasis og dosering én gang/dag og én gang/uke for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 20$ ml/min) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timer hemodialyse er ca. 50 % av flukonazol eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetiske data for 113 barn i 5 studier er vurdert; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier og en studie på premature nyfødte barn. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endringer i formuleringen delvis ut i studien. Tilleggsmateriale var tilgjengelig fra en ”compassionate use”-studie.

Etter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol hos barn mellom 9 måneder og 15 år, ble AUC beregnet til ca. 38 $\mu\text{g t/ml}$ pr. 1 mg/kg dose-enhet. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatte doser. Det ble funnet en lenger plasmahalveringstid på ca. 24 timer etter en enkeltdose flukonazol. Dette er sammenliknbart med flukonazol plasmahalveringstiden etter en enkel administrasjon av 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager -11 måneder. Distribusjonsvolumet for denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittsalderen ved første dose var 24 timer (intervall 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) for 12 premature barn som i gjennomsnitt var født i 28. svangerskapsuke. Syv pasienter fullførte studien; maksimalt fem intravenøse infusjoner av flukonazol 6 mg/kg ble gitt hver 72. time. Den gjennomsnittlige halveringstiden på dag 1 var 74 timer (intervall 44-185), som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (intervall 30-131) på dag 7 og 47 (intervall 27-68) på dag 13. Areal under kurven (mikrogram.t/ml) var 271 (intervall 73-385) på dag 1, økte til et gjennomsnitt på 490 (intervall 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (intervall 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (intervall 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (intervall 510-2130) på dag 7 og 1328 (intervall 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre, som mottok én peroral dose av flukonazol 50 mg. Ti av pasientene ble samtidig medisinerert med diuretika. $C_{\max}$ var 1,54 $\mu\text{g/ml}$ og ble nådd 1,3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, frivillige menn. Samtidig medisinerer med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller $C_{\max}$. I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og estimat for renal clearance for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre frivillige. Forandringen i fordelingen av flukonazol i eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, til at det indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenese

Flukonazol er ikke vist å ha karsinogent potensiale i mus og rotte som fikk peroral behandling med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag i 24 måneder (ca. 2-7 ganger høyere enn anbefalt human dose). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde en økt forekomst av hepatocellulære adenomer.

Reproduksjonstoksisitet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter som fikk daglige perorale doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen fostereffekter ble observert ved doser på 5 eller 10 mg/kg. Økninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, forstørret nyrebekken) og forsinket forbeining ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryodødeligheten hos rotter, og fostermisdannelser inkluderte bølgeformede ribben, ganespalte og unormal kraniofacial forbeining. Fødselen startet litt forsinket ved 20 mg/kg peroral dose og dystoki og forlengelse av fødsel ble observert i et par hunnrotter ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelser på fødselsforløpet ble gjenspeilet ved en liten økning i antall dødfødte avkom og redusert neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Effekter på fødselsforløpet hos rotte er forenlig med den artsspesifikke østrogensenkende effekten som oppstår med høye doser flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Silika, vannfri kolloidal

Magnesiumstearat

Natriumlaurylsulfat

Sammensetning kapselskall:

50 mg kapsel

Gelatin

Titandioksid (E171)

Patentblått (E131)

100 mg kapsel

Gelatin

Titandioksid (E171)

Erytrosin (E127)

Patentblått (E131)

150 mg kapsel

Gelatin

Titandioksid (E171)

Patentblått (E131)

200 mg kapsel

Gelatin

Titandioksid (E171)

Erytrosin (E127)

Indigokarmin (E132)

Trykksverte:

Skjellakk (glasur), svart jernoksid, N-butyl alkohol, dehydrert alkohol, rensset vann, propylenglykol, industriell rødsprit, isopropanol, ammoniakkløsning, konsentrert, kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30° C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 mg og 150 mg kapsler: klare PVC blisterpakninger eller hvite ugjennomskinnelige PVC/PVDC blisterpakninger med bakside av aluminiumsfolie.

100 mg og 200 mg kapsler: klare PVC blisterpakninger eller hvite ugjennomskinnelige PVC blisterpakninger med bakside av aluminiumsfolie.

Hver pakke inneholder 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {navn på medlemsland/myndighet}

[Fylles ut nasjonalt]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 5 mg/ml mikstur, oppløsning

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 5 mg flukonazol.

Hjelpestoffer: hver 1 ml inneholder også 0,1334 g sukrose og 0,9635 g glyserol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

En klar, fargeløs til svak gul oppløsning med en viskositet som er høyere enn vann.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diflucan er indisert ved følgende soppinfeksjoner (se pkt. 5.1).

Diflucan er indisert hos voksne til behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4.4).
- Coccidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis
- Mukosal candidiasis, inklusiv orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidiasis (sår munn pga. protese) hvis dental hygiene eller lokal behandling er utilstrekkelig.
- Vaginal candidiasis, akutt eller residiv; når lokalbehandling ikke er egnet.
- Candidabalanitt når lokal behandling ikke er egnet.
- Dermatomykoser inkludert *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, og dermale *candida* infeksjoner når systemisk behandling er indisert.
- *Tinea unguinum* (onykomykose) når annen behandling ikke er egnet.

Diflucan er indisert hos voksne for profylakse:

- Ved gjentatte tilfeller av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Ved gjentatte tilfeller av orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- For å redusere forekomsten av tilbakefall av vaginal candidiasis (4 tilfeller eller flere pr. år).
- Forebygging av soppinfeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni (som pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

Diflucan er indisert hos nyfødte, fullbårne spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0 til 17 år:

Diflucan brukes til behandling av mukosal candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og til forebygging av soppinfeksjoner hos immunkompromitterte pasienter. Diflucan kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan starte før resultatene av dyrking og andre laboratorietester er kjent. Med en gang disse resultatene er tilgjengelige skal imidlertid den antiinfektive behandling tilpasses deretter.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør baseres på egenskapene og alvorlighetsgraden av soppinfeksjonen. Behandling av infeksjoner som krever gjentatt dosering skal pågå til kliniske parametre eller laboratorietester tilsier at den aktive soppinfeksjon har avtatt. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan medføre tilbakefall av den aktive infeksjonen.

Voksne

Indikasjoner		Dosering	Behandlingsvarighet
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt	Metningsdose: 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 200 mg til 400 mg daglig	Vanligvis minst 6 til 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan den daglige dosen økes til 800 mg.
	Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for residiv.	200 mg daglig	200 mg daglig gis på ubestemt tid
Coccidioidomykose		200 mg til 400 mg	Fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lengre, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for enkelte infeksjoner, spesielt for meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Metningsdose: 800 mg på dag 1 Påfølgende dose: 400 mg daglig	Generelt er anbefalt behandlingsvarighet for candidemi 2 uker etter første negative resultat fra blodkultur og etter at tegn og symptomer som skyldes candidemier borte.
Behandling av Mukosal candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	7-21 dager (til forbedring av orofaryngeal candidiasis inntreffer). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.

	- Øsofageal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg daglig på dag 1 Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	14 til 30 dager (til forbedring av øsofageal candidiasis inntreffer). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Candiduria	200 mg til 400 mg daglig	7-21 dager Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg daglig	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg daglig	Inntil 28 dager, evt. lengre, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad og underliggende immun- kompromittering og infeksjon.
Forebygging av residiv av mukosal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall	- Orofaryngeal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
	- Øsofageal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
Genital candidiasis	- Akutt vaginal candidiasis - <i>Candidabalanitt</i>	150 mg	Enkelt dose
	- Behandling og forebygging av residiverende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder i løpet av et år)	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4, and 7) etterfulgt av en vedlikeholdsdose på 150 mg én gang i uken	Vedlikeholdsdose: 6 måneder.
Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> -infeksjoner	150 mg én gang i uken eller 50 mg daglig	2 til 4 uker, ved <i>tinea pedis</i> kan det være nødvendig med behandling i opptil 6 uker.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg til 400 mg én gang i uken	1 til 3 uker
		50 mg én gang daglig	2 til 4 uker

	- <i>tinea unguium</i> (onkomykose)	150 mg én gang i uken	Behandlingen bør pågå til den infiserte neglen er erstattet (uinfisert negl vokser ut). Gjenvekst av finger- og tånegler tar vanligvis henholdsvis 3 til 6 måneder og 6 til 12 måneder. Veksthastigheten kan imidlertid variere mye fra individ til individ, og med alder. Neglene kan i enkelte tilfeller forbli misdannet etter vellykket behandling av langvarige, kroniske infeksjoner.
Forebygging av candida-infeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni		200 mg til 400 mg	Behandlingen bør innledes flere dager før antatt onset av neutropeni og bør fortsette i 7 dager etter bedring, når nøytrofiltallet har økt til over 1000 celler/mm ³ .

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Dosen bør justeres i henhold til nyrefunksjonen (se ”Nedsatt nyrefunksjon”).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig ved engangsdosering. Hos pasienter (inkludert barn) med nedsatt nyrefunksjon som vil få gjentatte doser flukonazol, gis metningsdose på 50 mg til 400 mg, basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen. Etter metningsdosen skal daglig dose (i henhold til indikasjon) gis i henhold til følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Prosent av anbefalt dose
>50	100 %
≤ 50 (ikke dialyse)	50 %
Regelmessig dialyse	100 % etter hver dialyse

Pasienter som får regelmessig dialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver dialyse. På dager uten dialyse bør pasienten få en redusert dose, i henhold til den enkelte pasients kreatinin clearance.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrike pasienter

Hos barn bør en maksimal daglig dose på 400 mg ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infeksjoner hos voksne er behandlingsvarighet avhengig av klinisk og mykologisk respons. Diflucan gis som en daglig enkeltdose.

For barn med redusert nyrefunksjon, se dosering for ”*Redusert nyrefunksjon*”. ”Farmakokinetikken til flukonazol er ikke undersøkt hos barn med nedsatt nyrefunksjon (for ”Nyfødte, fullbårne spebarn” som ofte er utsatt for renal umodenhet, se under).

Spedbarn, småbarn og barn (fra 28 dager til 11 år):

Indikasjoner	Dosering	Anbefalinger
- Mukosal candidiasis	Metningsdose: 6 mg/kg Påfølgende dose: 3 mg/kg daglig	Metningsdose kan brukes den første dagen for å oppnå "steady-state" raskere
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt -	Dose: 6 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv.	Dose: 6 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Forebygging av <i>Candida</i> hos pasienter med kompromittert immunfunksjon	Dose: 3 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av neutropeni (se Voksne)

Ungdom (fra 12 til 17 år):

Forskriver må vurdere hvilken dosering (voksne eller barn) som er mest hensiktsmessig avhengig av vekt og pubertal utvikling. Kliniske data indikerer at barn har en høyere flukonazol-clearance enn den som er observert hos voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på henholdsvis 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå sammenlignbar systemisk eksponering. Sikkerhet og effekt for indikasjonen genital candidiasis i den pediatriske populasjonen er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige sikkerhetsdata for andre pediatriske indikasjoner er beskrevet i pkt. 4.8. Dersom behandling av genital candidiasis av ungdom (fra 12 til 17 år) er nødvendig, bør doseringen være det samme som for voksne.

Nyfødte, fullbårne spebarn (0 til 27 dager):

Nyfødte eliminerer flukonazol langsomt.

Det finnes få farmakokinetiske data som underbygger denne doseringen til fullbårne, nyfødte barn (se pkt. 5.2).

Aldersgruppe	Dosering	Anbefalinger
Nyfødte, fullbårne barn (0 til 14 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 72. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Nyfødte, fullbårne barn (fra 15 til 27 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 48. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte

Diflucan kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusjon. Administrasjonsveien avhenger av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendig å endre den daglige dosen ved overgang fra intravenøs til peroral administrering, eller omvendt.

Kapslene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, relaterte azol-substanser, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1)

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Diflucan i gjentatte doser på 400 mg/dag eller høyere, basert på resultater fra en flerdose interaksjonsstudie. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som for eksempel cisaprid, astemizol, pimoizid, kinidin og erytromycin er kontraindisert hos pasienter som behandles med flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Fluconazol har vært undersøkt ved behandling av *tinea capitis* hos barn. Det er ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og suksessraten var mindre enn 20 %. Diflucan skal derfor ikke brukes ved *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av kryptokokkose andre steder (f.eks pulmonal og kutan kryptokokkose) er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Dyp endemisk mykose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av andre former for endemiske mykoser slik som *paracoccidioidomycose*, *lymfokutan sporotrikose* og *histoplasmose* er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nyre

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Lever og galleveier

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale tilfeller, har blitt forbundet med Diflucan, primært hos pasienter med alvorlige underliggende lidelser. Det er ikke påvist noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder ved flukonazolassosiert levertoksisitet. I de fleste tilfellene har levertoksisiteten til flukonazol vært reversibel ved seponering.

Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsverdier under behandling med flukonazol må følges nøye med henblikk på utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienten bør informeres om symptomer som tyder på alvorlig leverpåvirkning (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør umiddelbart avbrytes og pasienten bør oppsøke lege.

Kardiovaskulære

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har blitt forbundet med forlengelse av QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Ved overvåkning etter markedsføring er det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som ble behandlet med Diflucan. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, unormale elektrolyttverdier og samtidig bruk av andre medisiner som kunne ha innvirkning.

Diflucan skal administreres med forsiktighet til pasienter med disse potensielle proarytmiske tilstandene. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin er vist å forlenge QTc-intervallet ved anbefalt terapeutisk dose og er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales derfor ikke (se punkt 4.5).

Hudreaksjoner

Under behandling med flukonazol har pasienter i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. AIDS-pasienter har økt tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av forskjellige legemidler. Hvis det oppstår utslett som man mener er relatert til flukonazol hos pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner, må videre behandling med dette legemidlet unngås. Hvis det oppstår utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner, må de følges nøye opp, og flukonazolbehandlingen må avbrytes hvis det utvikles *bulløse* lesjoner eller *erythema* multifforme.

Overfølsomhet

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

Flukonazol er en potent CYP2C9-hemmer, og en moderat CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en hemmer av CYP2C19. Pasienter som får samtidig behandling med Diflucan og legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges nøye (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig bruk av flukonazol i doser mindre enn 400 mg/dag og terfenadin bør følges nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjelpestoffer

Diflucan mikstur inneholder glyserol. Glyserol kan forårsake hodepine, urolig mage og diaré (se pkt. 4.8).

Diflucan mikstur, oppløsning inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, sukrase-isomaltasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Cisaprid: Det er rapportert tilfeller av kardiale hendelser, inkludert *torsades de pointes*, ved samtidig bruk av flukonazol med cisaprid. En kontrollert studie viste at samtidig bruk av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig bruk av cisaprid og flukonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Det er rapportert tilfeller av alvorlige kardiale dysrytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervall, hos pasienter som har fått azolantimykotika sammen med terfenadin. Interaksjonsstudier ble derfor gjennomført. Én studie med flukonazol 200 mg/dag avdekket ingen forlengelse av QTc-intervall. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol viste at flukonazol gitt i doser på 400 mg/dag eller høyere ga signifikant økte plasmanivåer av terfenadin ved samtidig bruk. Samtidig behandling med flukonazol i doser på 400 mg eller høyere og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Vedsamtidig bruk av flukonazol i daglige doser mindre enn 400 mg og terfenadin bør pasienten følges nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol med astemizol kan redusere clearance av astemizol. Dette fører til økte plasmakonsentrasjoner av astemizol som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig bruk av flukonazol og pimozid medføre hemming av metabolismen av pimozid. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol og kinidin føre til hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært assosiert med QT-forlengelse og i sjeldne tilfeller *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler anbefales ikke:

Halofantrin: Flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av halofantrin på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjerte død. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighetsregler og dosejustering:

Effekter av andre legemidler på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga en reduksjon i AUC på 25 % og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Doseøkning av flukonazol bør vurderes hos pasienter som får rifampicin samtidig.

Interaksjonsstudier har vist at det ikke er noen klinisk relevant reduksjon av absorpsjonen av flukonazol når flukonazol gis peroralt sammen med mat, cimetidin eller antacida, eller etter helkroppsstråling ved benmargstransplantasjon.

Effekter av flukonazol på andre legemidler

Flukonazol er en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 og en moderat hemmer av CYP3A4. Flukonazol er også en hemmer av isozymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene som blir nevnt under, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre substanser som metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4 ved samtidig bruk med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av slike kombinasjoner og pasienten bør følges nøye. Grunnet lang halveringstid vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4-5 dager etter seponering av flukonazolbehandling (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos friske frivillige ble alfentanil AUC₁₀ fordoblet, antakeligvis grunnet hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan eventuelt måles ved initiering av kombinasjonsbehandling og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunsupprimerte mus ga følgende resultater: en liten additiv soppdrepende effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Klinisk signifikans av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia: Som for andre azolantimykotika er det etter markedsføring rapportert blødningshendelser (blåmerker, neseblødning, gastrointestinalblødning, hematuri og melena) i forbindelse med økt protrombintid hos pasienter som får flukonazol og warfarin samtidig. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintid forlenget med opp til det dobbelte, antakelig pga. en hemming av metabolisme av warfarin via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintype samtidig med fluconazol bør protrombintiden monitoreres nøye. Dosejustering av warfarin kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), for eksempel midazolam, triazolam: Ved samtidig bruk med midazolam gitt peroralt ga flukonazol betydelige økninger i midazolamkonsentrasjoner, samt psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg fluconazol og oral dosering av 7,5 mg midazolam økte AUC for midazolam, og halveringstiden økte med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Når fluconazol 200 mg daglig ble gitt samtidig med oral dosering av triazolam 0,25 mg økte AUC for triazolam og halveringstiden økte med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med fluconazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør reduksjon av benzodiazepindosen vurderes og pasienten bør følges nøye.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin og en økning i serumkonsentrasjoner av karbamazepin på 30 % er sett. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepin-toksisitet. En dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan potensielt øke systemisk eksponering av kalsiumantagonister. Hyppig monitorering av bivirkninger anbefales.

Celekoksib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg), økte C_{max} og AUC av celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. En halvering av celekoksib-dosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Ved økt oppmerksomhet på risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin kan kombinasjonen brukes.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning grunnet mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Hos friske frivillige ble det også vist at flukonazol ga en betydelig forsinket eliminering av fentanyl. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktase hemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av flukonazol med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin. Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatininkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom man ser en markert økning av kreatininkinase eller dersom myopati/rabdomyolyse er diagnostisert eller mistenkt.

Immunsuppressiva (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol gir en betydelig økning av konsentrasjon og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en 1,8 ganger økning av AUC for ciklosporin. Legemidlene kan kombineres med en dosereduksjon av ciklosporin som er basert på ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjon av everolimus gjennom hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er studert *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinasjonen kan brukes ved en dosejustering av sirolimus basert på effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av peroralt administrert takrolimus inntil det femdobbelte, grunnet hemming av metabolismen av takrolimus via CYP3A4 i tarmen. Det ble ikke sett signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus ble gitt intravenøst. Økte takrolimusnivåer har blitt assosiert med nefrotoksisitet. Dosen av peroralt administrert takrolimus bør reduseres, basert på takrolimuskonsentrasjonen.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolismeringen av losartan til dets aktive metabolitt (E-31 74), som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår under behandling med losartan. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

Metadon: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon kan være nødvendig.

Ikke-steroidale antiinflammatoriske midler: $C_{\max}$ og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig bruk av flukonazol, sammenliknet med flurbiprofen alene. Likeledes økte $C_{\max}$ og AUC av den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % ved samtidig bruk av flukonazol med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenliknet med racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er spesifikt undersøkt, har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering av andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (for eksempel naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.

Fenytoin: Flukonazol hemmer den hepatiske metabolismeringen av fenytoin. Samtidig gjentatte doseringer med 200 mg flukonazol og 250 mg intravenøs fenytoin, gav en økning av fenytoin AUC_{24} på 75 % og $C_{\min}$ på 128 %. Ved samtidig bruk bør serumkonsentrasjonen av fenytoin følges for å unngå fenytointoksitet.

Prednison: Det er rapportert at en levertransplantert pasient som ble behandlet med prednison utviklet akutt binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol etter tre måneders behandling. Seponeringen av flukonazol forårsaket antakelig en økt CYP3A4-aktivitet som førte til økt metabolisme av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, og øker AUC for rifabutin med inntil 80 %. Uveitt er sett ved kombinasjon av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling bør man være oppmerksom på eventuelle symptomer på rifabutintoksitet.

Sakinavir: Flukonazol øker sakinavir AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis ca. 50 % og 55 %, grunnet hemming av hepatisk metabolisme av sakinavir via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon sakinavir/ritonavir er ikke undersøkt, og kan være mer markert. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonylureaderivater: Flukonazol er vist å gi forlenget halveringstid i serum av samtidig administrerte orale sulfonylurea-derivater (for eksempel klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig monitorering av blodglukose og hensiktsmessig dosereduksjon av sulfonylureaderivater anbefales ved samtidig administrering.

Teofyllin: En placebokontrollert interaksjonsstudie har vist at flukonazol 200 mg i 14 dager redusert gjennomsnittlig plasmaclearance av teofyllin med 18 %. Pasienter på høye doser teofyllin eller

pasienter som på annen måte er utsatt for toksisk effekt av teofyllin, må observeres nøye og behandlingen modifiseres dersom de viser tegn på teofyllintoksisitet mens de får flukonazol.

Vinkaalkaloider: Selv om det ikke er undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin), og føre til nevrotoksisitet, muligens forårsaket av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: En pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoidsyre (A-vitaminsyre) og flukonazol, utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor *cerebri*, som opphørte etter seponering av flukonazolbehandling. Kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på en eventuell forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9 og CYP3A4 hemmer): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og peroral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) til 8 friske mannlige forsøkspersoner resulterte i en økning i C_{max} og AUC_{τ} av vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått hvilken dosereduksjon og/eller -frekvens av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten. Overvåking av vorikonazolassosierte bivirkninger anbefales dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol øker C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 %, på grunn av en reduksjon i clearance av oral zidovudin på ca. 45 %. Halveringstiden til zidovudin ble likeledes forlenget med ca. 128 % ved kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som behandles med denne kombinasjonen bør derfor følges med tanke på utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. En dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: I en åpen, randomisert, trearmet crossover studie som involverte 18 friske forsøkspersoner ble effekten av azitromycin på farmakokinetikken til flukonazol vurdert. En 1200 mg peroral dose av azitromycin og en 800 mg peroral dose av flukonazol ble gitt. Effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin ble også vurdert. Det ble ikke funnet signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom flukonazol og azitromycin.

Perorale prevensjonsmidler: To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. Hormonkonsentrasjonen ble ikke påvirket i vesentlig grad i studien med 50 mg flukonazol daglig, mens 200 mg daglig førte til økt AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er lite sannsynlig at flukonazol gitt i disse doser vil påvirke effekten av perorale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra flere hundre gravide kvinner som ble behandlet med standarddoser av flukonazol (< 200 mg/dag), gitt som en enkeltdose eller ved gjentatt dosering i første trimester, viste ingen uønskede effekter på fosteret.

Det er rapportert om medfødte multiple misdannelser hos nyfødte (inkludert brakycefali, øredysplasi, stor fremre fontanell, buet lårben og radio-humeral synostose), der mødrene har blitt behandlet i minst tre måneder eller lenger med høye doser flukonazol (400-800 mg/dag) for *coccidioidomycose*. Sammenhengen mellom flukonazolbruk og disse hendelsene er uklar.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Standarddoser og kortsiktige behandlinger med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med mindre det er høyst nødvendig.

Høye doser og/eller langvarige regimer med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med unntak for potensielt livstruende infeksjoner.

Amming

Flukonazol går over i morsmelk og når konsentrasjoner lavere enn den i plasma. Amming kan opprettholdes etter engangs bruk av en standarddose 200 mg flukonazol eller mindre. Amming anbefales ikke etter gjentatt bruk eller etter høye doser flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påvirker ikke fertiliteten hos hann-eller hunnrotter (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av Diflucan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på risiko for svimmelhet eller krampeanfall (se pkt. 4.8) mens de tar Diflucan og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

De mest hyppig rapporterte bivirkningene ($> 1/10$) er hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger er rapportert under behandling med Diflucan, med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomnia	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesier, svimmelhet, smaksforstyrrelse	Tremor
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	
Hjertesykdommer			Torsades de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme	Fostoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørrehet	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninaminotransferase (se pkt. 4.4), økt aspartataminotransferase (se pkt. 4.4), økt alkalisk fosfatase i blod (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutløst utslett (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), kløe, økt svette,	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), eksantematøs pustulose (se pkt 4.4), eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse, illebefinnende, asteni, feber	

Pediatriske pasienter

Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratorieverdier som ble sett i kliniske studier på barn, bortsett fra ved indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som er sett hos voksne.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering med Diflucan, og hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert i denne sammenheng.

Ved en overdose kan symptomatisk behandling (om nødvendig med støttende tiltak og ventrikkelskylling), være tilstrekkelig.

Siden flukonazol i stor grad skilles ut i urinen, er det sannsynlig at forsert diurese øker eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC klassifisering

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et triazol antimykotikum. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450-mediert 14 alfa-lanosteroldemetylering som er et essensielt trinn i fungal ergosterolbiosyntese. Akkumulering av 14 alfa-metylsteroler samsvarer med påfølgende tap av ergosterol i fungale cellemembraner og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazol. Flukonazol er vist å være mer selektiv overfor mykotiske cytokrom P-450-enzymmer enn overfor ulike mammale cytokrom P-450-enzymssystemer.

. Flukonazol 50 mg daglig i opp til 28 dager er vist ikke å påvirke plasmakonsentrasjoner av testosteron hos menn eller steroidnivåer hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons i friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller multiple doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker metabolismen av antipyrin.

In vitro følsomhet

Flukonazol viser antimykotisk aktivitet mot de fleste klinisk vanlige *Candida*-arter (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) *in vitro*. *C. glabrata* viser høy grad av følsomhet mens *C. krusei* er resistent overfor flukonazol.

Flukonazol viser også *in vitro*-aktivitet overfor *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* samt de endemiske muggsoppene *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD forhold

I dyrestudier er det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida*-arter. I kliniske studier er det en nesten 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også en direkte men ufullstendig forbindelse mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på oral candidiasis og, i mindre grad, candidemi. Tilsvarende helbredelse er mindre sannsynlig for infeksjoner forårsaket av stammer med høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanisme(r)

Candida-arter har utviklet et utvalg av resistensmekanismer overfor azolantimykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere resistensmekanismer er kjent for å gi en høy minste hemmende konsentrasjon (minimum inhibitory concentrations, MICs) av flukonazol, noe som har uheldig innvirkning på *in vivo*- og klinisk effekt.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med *Candida*-stammer andre enn *C. albicans*, som ofte ikke er følsomme for flukonazol (f.eks. *Candida krusei*). Slike tilfeller kan kreve annen antimykotisk behandling.

Terskelverdi (ifølge EUCAST)

På grunnlag av analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST ("European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing") beregnet terskelverdier for flukonazol for *Candida*-arter ("EUCAST Flukonazol rational document (2007)" – versjon 2). Disse er inndelt i ikke artsrelaterte terskelverdier, som er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger av spesifikke arter, og artsrelaterte terskelverdier for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse terskelverdien er angitt i tabellen under:

Antimykotikum	Artsrelaterte terskelverdier (S≤/R>)					Ikke artsrelaterte terskelverdier ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom ("Susceptible"), R = Resistent

A. = Ikke artsrelaterte terskelverdier er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordeling av spesifikke arter. De brukes kun for organismer som ikke har spesifikke terskelverdier.

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke ettersom arten er et dårlig mål for behandling med legemidlet.

IE = Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for at den aktuelle arten er en god målart for behandling med legemidlet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol er tilnærmet like ved intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon

Etter peroral administrering er absorpsjonen av flukonazol god og plasmanivåer (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av nivåene som oppnås etter intravenøs administrering. Peroral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppstår mellom 0,5 og 1,5 timer etter dosering i fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Nitti prosent steady state nås etter 4–5 dager når det gis gjentatte daglige doser én gang daglig. Administrering av en metningsdose (på dag 1) som er dobbelt så høy som den vanlige daglige dosen gjør at plasmanivået nærmer seg 90 % ”steady state” på dag 2.

Distribusjon

Distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total kroppsvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Flukonazol penetrerer enkelt inn i alle kroppsvæsker som er undersøkt. Flukonazolnivå i spytt og sputum er det samme som i plasma. Ved soppmeningitt er flukonazolnivået i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen

Høye konsentrasjoner av flukonazol i hud, som er høyere enn serumkonsentrasjoner, oppnås i stratum corneum, epidermis/dermis og ekkrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg/dag var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 µg/g. 7 dager etter seponering av behandlingen var konsentrasjonen fortsatt 5,8 µg/g. Ved engangsdose på 150 mg/uke var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum 23,4 µg/g på dag 7. 7 dager etter den andre dosen var den fortsatt 7,1 µg/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 µg/g i friske negler og 1,8 µg/g i syke negler. Flukonazol var fortsatt målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles omdannet i urinen. Flukonazol er en selektiv hemmer av isozym CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en hemmer av isozym CYP2C19.

Eliminasjon

Plasma halveringstid for flukonazol er ca 30 timer. Hovedeliminasjonsveien er via nyrene, og ca. 80 % av den administrerte dosen gjenfinnes som uendret legemiddel i urinen. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke observert.

Den lange plasmahalveringstiden er grunnlag for enkeltdosebehandling av vaginal candidiasis og dosering én gang/dag og én gang/uke for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 20 ml/min) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timer hemodialyse er ca. 50 % av flukonazol eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetiske data for 113 barn i 5 studier er vurdert; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier og en studie på premature nyfødte barn. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endringer i formuleringen delvis ut i studien. Tilleggs materiale var tilgjengelig fra en ”compassionate use”-studie.

Etter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol hos barn mellom 9 måneder og 15 år, ble AUC beregnet til ca. 38 µg t/ml pr. 1 mg/kg dose-enhet. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatte doser. Det ble funnet en lenger plasmahalveringstid på ca. 24 timer etter en enkeltdose flukonazol. Dette er sammenliknbart med flukonazol plasmahalveringstiden etter en enkel administrasjon av 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager -11 måneder. Distribusjonsvolumet for denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittsalderen ved første dose var 24 timer (intervall 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) for 12 premature barn som i gjennomsnitt var født i 28. svangerskapsuke. Syv pasienter fullførte studien; maksimalt fem intravenøse infusjoner av flukonazol 6 mg/kg ble gitt hver 72. time. Den gjennomsnittlige halveringstiden på dag 1 var 74 timer (intervall 44-185), som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (intervall 30-131) på dag 7 og 47 (intervall 27-68) på dag 13. Areal under kurven (mikrogram.t/ml) var 271 (intervall 73-385) på dag 1, økte til et gjennomsnitt på 490 (intervall 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (intervall 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (intervall 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (intervall 510-2130) på dag 7 og 1328 (intervall 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre, som mottok én peroral dose av flukonazol 50 mg. Ti av pasientene ble samtidig medisinerert med diuretika. C_{max} var $1,54 \mu\text{g/ml}$ og ble nådd 1,3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, frivillige menn. Samtidig medisinerings med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller C_{max} . I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og esitmat for renal clearance for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre frivillige. Forandringen i fordelingen av flukonazol i eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, til at det indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenese

Flukonazol er ikke vist å ha karsinogent potensiale i mus og rotte som får peroral behandling med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag i 24 måneder (ca. 2-7 ganger høyere enn anbefalt human dose). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde en økt forekomst av hepatocellulære adenomer.

Reproduksjonstoksitet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter som fikk daglige perorale doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen fostereffekter ble observert ved doser på 5 eller 10 mg/kg. Økninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, forstørret nyrebekken) og forsinket forbeining ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryodødeligheten hos rotter, og fostermisdannelser inkluderte bølgeformede ribben, ganespalte og unormal kraniofacial forbeining. Fødselen startet litt forsinket ved 20 mg/kg peroral dose og dystoki og forlengelse av fødsel ble observert i et par hunnrotter ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelser på fødselsforløpet ble gjenspeilet ved en liten økning i antall dødfødte avkom og redusert neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Effekter på fødselsforløpet hos rotte er forenlig med den artsspesifikke østrogensenkende effekten som oppstår med høye doser flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose

Glyserol 85 %

Vann, rensset
Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Kirsebærsmak

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

Etter åpning kan Diflucan brukes i maksimalt 30 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Én 180 ml gulbrun Type III glassflaske med skrukork av aluminium.

Et 20 ml målebeger er også lagt ved.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke bruk dette legemidlet dersom du oppdager tegn på forringelse som uvanlig lukt, misfarging av produktet, synlige partikler eller krystallisering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {navn på medlemsland/myndighet}

[Fylles ut nasjonalt]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml ferdigblandet mikstur inneholder 10 mg flukonazol.
Hjelpestoff: 0,58 g sukrose per ml ferdigblandet mikstur.

1 ml ferdigblandet mikstur 40 mg flukonazol.
Hjelpestoff: 0,55 g sukrose per ml ferdigblandet mikstur.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

Hvitt til gulhvitt pulver til mikstur, suspensjon som etter blanding gir en hvit til gulhvitt mikstur med appelsinsmak.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diflucan er indisert ved følgende soppinfeksjoner (se pkt. 5.1).

Diflucan er indisert hos voksne til behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4.4).
- Coccidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis
- Mukosal candidiasis, inklusiv orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidiasis (sår munn pga. protese) hvis dental hygiene eller lokal behandling er utilstrekkelig.
- Vaginal candidiasis, akutt eller residiv; når lokalbehandling ikke er egnet.
- Candidabalanitt når lokal behandling ikke er egnet.
- Dermatomykoser inkludert *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, og dermale *candida* infeksjoner når systemisk behandling er indisert.
- *Tinea unguinum* (onykomykose) når annen behandling ikke er egnet.

Diflucan er indisert hos voksne for profylakse:

- Ved gjentatte tilfeller av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Ved gjentatte tilfeller av orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- For å redusere forekomsten av tilbakefall av vaginal candidiasis (4 tilfeller eller flere pr. år).

- Forebygging av soppinfeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni (som pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

Diflucan er indisert hos nyfødte, fullbårne spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0 til 17 år:

Diflucan brukes til behandling av mukosal candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og til forebygging av soppinfeksjoner hos immunkompromitterte pasienter. Diflucan kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan starte før resultatene av dyrking og andre laboratorietester er kjent. Med en gang disse resultatene er tilgjengelige skal imidlertid den antiinfektive behandling tilpasses deretter.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør baseres på egenskapene og alvorlighetsgraden av soppinfeksjonen. Behandling av infeksjoner som krever gjentatt dosering skal pågå til kliniske parametre eller laboratorietester tilsier at den aktive soppinfeksjon har avtatt. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan medføre tilbakefall av den aktive infeksjonen.

Voksne

Indikasjoner		Dosering	Behandlingsvarighet
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt.	Metningsdose: 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 200 mg til 400 mg daglig	Vanligvis minst 6 til 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan den daglige dosen økes til 800 mg.
	Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for residiv.	200 mg daglig	200 mg daglig gis på ubestemt tid
Coccidioidomykose		200 mg til 400 mg	Fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lenger, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for enkelte infeksjoner, spesielt for meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Metningsdose: 800 mg på dag 1 Påfølgende dose: 400 mg daglig	Generelt er anbefalt behandlingsvarighet for candidemi 2 uker etter første negative resultat fra blodkultur og etter at tegn og symptomer som skyldes candidemi er borte.

Behandling av Mukosal candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	7-21 dager (til forbedring av orofaryngeal candidiasis inntreffer). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Øsofageal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	14 til 30 dager (til forbedring av øsofageal candidiasis inntreffer).. Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Candiduria	200 mg til 400 mg daglig	7-21 dager. Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg daglig	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg daglig	Inntil 28 dager, evt. lengre, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad og underliggende immun-kompromittering og infeksjon.
Forebygging av residiv av mukosal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall	- Orofaryngeal candidiasis	100 til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
	- Øsofageal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
Genital candidiasis	- Akutt vaginal candidiasis - Candidabalanitt	150 mg	Enkelt dose
	- Behandling og forebygging av residiverende vaginal candidiasis (4 eller flere episoder i løpet av et år)	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4, and 7) etterfulgt av en vedlikeholdsdose 150 mg en gang i uken	Vedlikeholdsdose: 6 måneder.
Dermatomykoser	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> -infeksjoner	150 mg én gang i uken eller 50 mg daglig	2 til 4 uker, ved <i>tinea pedis</i> kan det være nødvendig med behandling i opptil 6 uker.
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg til 400 mg én gang i uken	1-3 uker
		50 mg én gang daglig	2 til 4 uker

	- <i>tinea unguium</i> (<i>onykomykose</i>)	150 mg én gang i uken	Behandlingen bør pågå til den infiserte neglen er erstattet (uinfisert negl vokser ut). Gjenvekst av finger- og tånegler tar vanligvis henholdsvis 3 til 6 måneder og 6 til 12 måneder. Veksthastigheten kan imidlertid variere mye fra individ til individ, og med alder. Neglene kan i enkelte tilfeller forbli misdannet etter vellykket behandling av langvarige, kroniske infeksjoner.
Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni		200 mg til 400 mg	Behandlingen bør innledes flere dager før antatt onset av neutropeni og bør fortsette i 7 dager etter bedring, når nøytrofiltallet har økt til over 1000 celler/mm ³ .

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Dosen bør justeres i henhold til nyrefunksjonen (se ”Nedsatt nyrefunksjon”).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig ved engangsdosering. Hos pasienter (inkludert barn) med nedsatt nyrefunksjon som vil få gjentatte doser flukonazol gis metningsdose på 50 mg til 400 mg, basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen. Etter metningsdosen skal daglig dose (i henhold til indikasjon) gis i henhold til følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Prosent av anbefalt dose
>50	100 %
≤ 50 (ikke dialyse)	50 %
Regelmessig dialyse	100 % etter hver dialyse

Pasienter som får regelmessig dialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver dialyse. På dager uten dialyse bør pasienten få en redusert dose, i henhold til den enkelte pasients kreatinin clearance.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrike pasienter

Hos barn bør en maksimal daglig dose på 400 mg ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infeksjoner hos voksne er behandlingsvarighet avhengig av klinisk og mykologisk respons. Diflucan gis som en daglig enkeltdose.

For barn med redusert nyrefunksjon, se dosering for ”Redusert nyrefunksjon”. Farmakokinetikken til flukonazol er ikke undersøkt hos barn med nedsatt nyrefunksjon (for ”Nyfødte, fullbårne spebarn” som ofte er utsatt for renal umodenhet, se under).

Spedbarn, småbarn og barn (fra 28 dager til 11 år):

Indikasjoner	Dosering	Anbefalinger
- Mukosal candidiasis	Metningsdose: 6 mg/kg Påfølgende dose: 3 mg/kg daglig	Metningsdose kan brukes den første dagen for å oppnå "steady-state" raskere
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt -	Dose: 6 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv	Dose: 6 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Forebygging av <i>Candida</i> hos pasienter med kompromittert immunfunksjon	Dose: 3 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av neutropeni (se Voksne)

Ungdom (fra 12 til 17 år):

Forskriver må vurdere hvilken dosering (voksne eller barn) som er mest hensiktsmessig avhengig av vekt og pubertal utvikling. Kliniske data indikerer at barn har en høyere flukonazol-clearance enn den som er observert hos voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på henholdsvis 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå sammenlignbar systemisk eksponering. Sikkerhet og effekt for indikasjonen genital candidiasis i den pediatrike populasjonen er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige sikkerhetsdata for andre pediatrike indikasjoner er beskrevet i pkt. 4.8. Dersom behandling av genital candidiasis av ungdom (fra 12 til 17 år) er nødvendig, bør doseringen være det samme som for voksne.

Nyfødte, fullbårne spebarn (0 til 27 dager):

Nyfødte eliminerer flukonazol langsomt. Det finnes få farmakokinetiske data som underbygger denne doseringen til fullbårne, nyfødte barn (se pkt. 5.2).

Aldersgruppe	Dosering	Anbefalinger
Nyfødte, fullbårne barn (0 til 14 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 72. Time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Nyfødte, fullbårne barn (fra 15 til 27 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 48. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte

Diflucan kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusjon. Administrasjonsveien avhenger av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendig å endre den daglige dosen ved overgang fra intravenøs til peroral administrering, eller *omvendt*.

Diflucan kan tas med eller uten mat.

For instruksjoner om tilberedning av pulver til mikstur, suspensjon, (se pkt. 6.6). Ferdig blandet mikstur vil være en hvit til gulhvitt suspensjon, med appelsinsmak.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, relaterte azol-substanser, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1)

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Diflucan i gjentatte doser på 400 mg/dag eller høyere, basert på resultater fra en flerdose interaksjonsstudie. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som for eksempel cisaprid, astemizol, pimoizid, kinidin og erytromycin er kontraindisert hos pasienter som behandles med flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Fluconazol har vært undersøkt ved behandling av *tinea capitis* hos barn. Det er ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og suksessraten var mindre enn 20 %. Diflucan skal derfor ikke brukes ved *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av kryptokokkose andre steder (f.eks pulmonal og kutan kryptokokkose) er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Dyp endemisk mykose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av andre former for endemiske mykoser slik som *paracoccidioidomycose*, *lymfokutan sporotrikose* og *histoplasmose* er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nyre

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Lever og galleveier

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale tilfeller, har blitt forbundet med Diflucan, primært hos pasienter med alvorlige underliggende lidelser. Det er ikke påvist noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder ved flukonazolassosiert levertoksisitet. I de fleste tilfellene har levertoksisiteten til flukonazol vært reversibel ved seponering.

Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsverdier under behandling med flukonazol må følges nøye med henblikk på utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienter bør informeres om symptomer som tyder på alvorlig leverpåvirkning (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør umiddelbart avbrytes og pasienten bør oppsøke lege.

Kardiovaskulære

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har blitt forbundet med forlengelse av QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Ved overvåkning etter markedsføring er det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT- forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som ble behandlet med Diflucan. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, unormale elektrolyttverdier og samtidig bruk av andre medisiner som kunne ha innvirkning.

Diflucan skal administreres med forsiktighet til pasienter med disse potensielle proarytmiske tilstandene. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin er vist å forlenge QTc-intervallet ved anbefalt terapeutisk dose og er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales ikke (se punkt 4.5).

Hudreaksjoner

Under behandling med flukonazol har pasienter i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. AIDS-pasienter har økt tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av forskjellige legemidler. Hvis det oppstår utslett som man mener er relatert til flukonazol hos pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner, må videre behandling med dette legemidlet unngås. Hvis det oppstår utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner, må de følges nøye opp, og flukonazolbehandlingen må avbrytes hvis det utvikles *bulløse* lesjoner eller *erythema* multifforme.

Overfølsomhet

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

Flukonazol er en potent CYP2C9-hemmer, og en moderat CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en hemmer av CYP2C19. Pasienter som får samtidig behandling med Diflucan og legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges nøye (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig bruk av flukonazol i doser mindre enn 400 mg/dag og terfenadin bør følges nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjelpestoffer

Diflucan pulver til mikstur, suspensjon inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Cisaprid: Det er rapportert tilfeller av kardiale hendelser, inkludert *torsades de pointes*, ved samtidig bruk av flukonazol med cisaprid. En kontrollert studie viste at samtidig bruk av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig bruk av cisaprid og flukonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Det er rapportert tilfeller av alvorlige kardiale dysrytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervall, hos pasienter som har fått azolantimykotika sammen med terfenadin. Interaksjonsstudier ble derfor gjennomført. Én studie med flukonazol 200 mg/dag avdekket ingen forlengelse av QTc-intervall. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol viste at flukonazol gitt i doser på 400 mg/dag eller høyere ga signifikant økte plasmanivåer av terfenadin ved samtidig bruk. Samtidig behandling med flukonazol i doser på 400 mg eller høyere og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved samtidig bruk av flukonazol i daglige doser mindre enn 400 mg og terfenadin bør pasienten følges nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol med astemizol kan redusere clearance av astemizol. Dette fører til økte plasmakonsentrasjoner av astemizol som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig bruk av flukonazol og pimozid medføre hemming av metabolismen av pimozid. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid

kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol og kinidin føre til hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært assosiert med QT-forlengelse og i sjeldne tilfeller *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler anbefales ikke:

Halofantrin: Flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av halofantrin på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjerte død. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt 4.4).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighetsregler og dosejustering:

Effekter av andre legemidler på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga en reduksjon i AUC på 25 % og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Doseøkning av flukonazol bør vurderes hos pasienter som får rifampicin samtidig.

Interaksjonsstudier har vist at det ikke er noen klinisk relevant reduksjon av absorpsjonen av flukonazol når flukonazol gis peroralt sammen med mat, cimetidin eller antacida, eller etter helkroppsstråling ved benmargstransplantasjon.

Effekter av flukonazol på andre legemidler

Flukonazol er en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 og en moderat hemmer av CYP3A4. Flukonazol er også en hemmer av isozymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene som blir nevnt under, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre substanser som metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4 ved samtidig bruk med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av slike kombinasjoner og pasienten bør følges nøye. Grunnet lang halveringstid vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4-5 dager etter seponering av flukonazolbehandling (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos friske frivillige ble alfentanil AUC₁₀ fordoblet, antakeligvis grunnet hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan eventuelt måles ved initiering av kombinasjonsbehandling og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunsupprimerte mus ga følgende resultater: en liten additiv soppdrepende effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Klinisk signifikans av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia: Som for andre azolantimykotika er det etter markedsføring rapportert blødningshendelser (blåmerker, neseblødning, gastrointestinalblødning, hematuri og melena) i

forbindelse med økt protrombintid hos pasienter som får flukonazol og warfarin samtidig. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintid forlenget med opp til det dobbelte, antakelig pga. en hemming av metabolisme av warfarin via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintype samtidig med fluconazol bør protrombintiden monitoreres nøye. Dosejustering av warfarin kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), for eksempel midazolam, triazolam: Ved samtidig bruk med midazolam gitt peroralt ga flukonazol betydelige økninger i midazolamkonsentrasjoner, samt psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg fluconazol og oral dosering av 7,5 mg midazolam økte AUC for midazolam, og halveringstiden økte med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Når fluconazol 200 mg daglig ble gitt samtidig med oral dosering av triazolam 0,25 mg økte AUC for triazolam og halveringstiden økte med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med fluconazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør reduksjon av benzodiazepindosen vurderes og pasienten bør følges nøye.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin og en økning i serumkonsentrasjoner av karbamazepin på 30 % er sett. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepin-toksisitet. En dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan potensielt øke systemisk eksponering av kalsiumantagonister. Hyppig monitorering av bivirkninger anbefales.

Celekoksib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg), økte C_{max} og AUC av celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. En halvering av celekoksib-dosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Ved økt oppmerksomhet på risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin kan kombinasjonen brukes.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning grunnet mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Hos friske frivillige ble det også vist at flukonazol ga en betydelig forsinket eliminering av fentanyl. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktase hemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av flukonazol med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin. Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatininkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom man ser en markert økning av kreatininkinase eller dersom myopati/rabdomyolyse er diagnostisert eller mistenkt.

Immunosuppressiva (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol gir en betydelig økning av konsentrasjon og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en 1,8 ganger økning av AUC til ciklosporin. Legemidlene kan kombineres med en dosereduksjon av ciklosporin som er basert på ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Flukonazol kan øke serum konsentrasjon av everolimus gjennom hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er studert *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinasjonen kan brukes ved en dosejustering av sirolimus basert på effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av peroralt administrert takrolimus inntil det femdobbelte, grunnet hemming av metabolismen av takrolimus via CYP3A4 i tarmen. Det ble ikke sett signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus ble gitt intravenøst. Økte takrolimusnivåer har blitt assosiert med nefrotoksisitet. Dosen av peroralt administrert takrolimus bør reduseres, basert på takrolimuskonsentrasjonen.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolismeringen av losartan til dets aktive metabolitt (E-31 74), som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår under behandling med losartan. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

Metadon: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon kan være nødvendig.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler: $C_{\max}$ og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig bruk av flukonazol, sammenliknet med flurbiprofen alene. Likeledes økte $C_{\max}$ og AUC av den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % ved samtidig bruk av flukonazol med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenliknet med racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er spesifikt undersøkt, har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering av andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (for eksempel naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.

Fenytoin: Flukonazol hemmer den hepatiske metabolismeringen av fenytoin. Samtidig gjentatte doseringer med 200 mg flukonazol og 250 mg intravenøs fenytoin, gav en økning av fenytoin AUC₂₄ på 75 % og $C_{\min}$ på 128 %. Ved samtidig bruk bør serumkonsentrasjonen av fenytoin følges for å unngå fenytointoksitet.

Prednison: Det er rapportert at en levertransplantert pasient som ble behandlet med prednison utviklet akutt binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol etter tre måneders behandling. Seponeringen av flukonazol forårsaket antakelig en økt CYP3A4-aktivitet som førte til økt metabolisme av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, og øker AUC for rifabutin med inntil 80 %. Uveitt er sett ved kombinasjon av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling bør man være oppmerksom på eventuelle symptomer på rifabutintoksitet.

Sakinavir: Flukonazol øker sakinavir AUC og $C_{\max}$ med henholdsvis ca. 50 % og 55 %, grunnet hemming av hepatisk metabolisme av sakinavir via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon sakinavir/ritonavir er ikke undersøkt, og kan være mer markert. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonylureaderivater: Flukonazol er vist å gi forlenget halveringstid i serum av samtidig administrerte orale sulfonylurea-derivater (for eksempel klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig monitorering av blodglukose og hensiktsmessig dosereduksjon av sulfonylureaderivater anbefales ved samtidig administrering.

Teofyllin: En placebokontrollert interaksjonsstudie har vist at flukonazol 200 mg i 14 dager redusert gjennomsnittlig plasmaclearance av teofyllin med 18 %. Pasienter på høye doser teofyllin eller pasienter som på annen måte er utsatt for toksisk effekt av teofyllin, må observeres nøye og behandlingen modifiseres dersom de viser tegn på teofyllintoksitet mens de får flukonazol.

Vinkaalkaloider: Selv om det ikke er undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin), og føre til nevrotoksisitet, muligens forårsaket av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: En pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoidsyre (A-vitaminsyre) og flukonazol, utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor *cerebri*, som opphørte etter seponering av flukonazolbehandling. Kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på en eventuell forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9 og CYP3A4 hemmer): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og peroral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) til 8 friske mannlige forsøkspersoner resulterte i en økning i C_{max} og AUC_{τ} av vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått hvilken dosereduksjon og/eller -frekvens av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten. Overvåking av vorikonazolassosierte bivirkninger anbefales dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol øker C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 %, på grunn av en reduksjon i clearance av oral zidovudin på ca. 45 %. Halveringstiden til zidovudin ble likeledes forlenget med ca. 128 % ved kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som behandles med denne kombinasjonen bør derfor følges med tanke på utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. En dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: I en åpen, randomisert, trearmet crossover studie som involverte 18 friske forsøkspersoner ble effekten av azitromycin på farmakokinetikken til flukonazol vurdert. En 1200 mg peroral dose av azitromycin og en 800 mg peroral dose av flukonazol ble gitt. Effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin ble også vurdert. Det ble ikke funnet signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom flukonazol og azitromycin.

Perorale prevensjonsmidler: To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. Hormonkonsentrasjonen ble ikke påvirket i vesentlig grad i studien med 50 mg flukonazol daglig, mens 200 mg daglig førte til økt AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er lite sannsynlig at flukonazol gitt i disse doser vil påvirke effekten av perorale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra flere hundre gravide kvinner som ble behandlet med standarddoser av flukonazol (< 200 mg/dag), gitt som en enkeltdose eller ved gjentatt dosering i første trimester, viste ingen uønskede effekter på fosteret. Det er rapportert om medfødte multiple misdannelser hos nyfødte (inkludert brakycefali, øredysplasi, stor fremre fontanell, buet lårben og radio-humeral synostose), der mødrene har blitt behandlet i minst tre måneder eller lenger med høye doser flukonazol (400-800 mg/dag) for *coccidioidomykose*. Sammenhengen mellom flukonazolbruk og disse hendelsene er uklar.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Standarddoser og kortsiktige behandlinger med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med mindre det er høyst nødvendig.

Høye doser og/eller langvarige regimer med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med unntak for potensielt livstruende infeksjoner.

Amming

Flukonazol går over i morsmelk og når konsentrasjoner lavere enn den i plasma. Amming kan opprettholdes etter engangs bruk av en standarddose 200 mg flukonazol eller mindre. Amming anbefales ikke etter gjentatt bruk eller etter høye doser flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påvirker ikke fertiliteten hos hann-eller hunnrotter (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av Diflucan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør gjøres oppmerksom på risiko for svimmelhet eller krampeanfallet (se pkt. 4.8) mens de tar Diflucan og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

De mest hyppig rapporterte bivirkningene ($> 1/10$) er hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger er rapportert under behandling med Diflucan, med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($\leq 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Somnolens, Insomnia	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesier, svimmelhet, smaksforstyrrelse	Tremor
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	
Hjertesykdommer			Torsades de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørrehet	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninaminotransferase (se pkt. 4.4), økt aspartataminotransferase (se pkt. 4.4), økt alkalisk fosfatase i blod (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutløst utslett (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), kløe, økt svette,	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopeci
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse, illebefinnende, asteni, feber	

Pediatriske pasienter

Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratorieverdier som ble sett i kliniske studier på barn, bortsett fra ved indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som er sett hos voksne.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering med Diflucan, og hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert i denne sammenheng.

Ved en overdose kan symptomatisk behandling (om nødvendig med støttende tiltak og ventrikkelskylling), være tilstrekkelig.

Siden flukonazol i stor grad skilles ut i urinen, er det sannsynlig at forsert diurese øker eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC klassifisering

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et triazol antimykotikum. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450-mediert 14 alfa-lanosteroldemetyletering som er et essensielt trinn i fungal ergosterolbiosyntese. Akkumulering av 14 alfa-metylsteroler samsvarer med påfølgende tap av ergosterol i fungale cellemembraner og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazol. Flukonazol er vist å være mer selektiv overfor mykotiske cytokrom P-450-enzymmer enn overfor ulike mammale cytokrom P-450-enzymssystemer.

Flukonazol 50 mg daglig i opp til 28 dager er vist ikke å påvirke plasmakonsentrasjoner av testosteron hos menn eller steroidnivåer hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons i friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller multiple doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker metabolismen av antipyrin.

In vitro følsomhet

Flukonazol viser antimykotisk aktivitet mot de fleste klinisk vanlige *Candida*-arter (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) *in vitro*. *C. glabrata* viser høy grad av følsomhet mens *C. krusei* er resistent overfor flukonazol.

Flukonazol viser også *in vitro*-aktivitet overfor *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* samt de endemiske muggsoppene *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD forhold

I dyrestudier er det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida*-arter. I kliniske studier er det en nesten 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også en direkte men ufullstendig forbindelse mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på oral candidiasis og, i mindre grad, candidemi. Tilsvarende helbredelse er mindre sannsynlig for infeksjoner forårsaket av stammer med høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanisme(r)

Candida-arter har utviklet et utvalg av resistensmekanismer overfor azolantimykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere resistensmekanismer er kjent for å gi en høy minste hemmende konsentrasjon (minimum inhibitory concentrations, MICs) av flukonazol, noe som har uheldig innvirkning på *in vivo*- og klinisk effekt.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med *Candida*-stammer andre enn *C. albicans*, som ofte ikke er følsomme for flukonazol (f.eks. *Candida krusei*). Slike tilfeller kan kreve annen antimykotisk behandling.

Terskelverdi (ifølge EUCAST)

På grunnlag av analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST ("European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing") beregnet terskelverdier for flukonazol for *Candida*-arter ("EUCAST Flukonazol rational document (2007)" – versjon 2). Disse er inndelt i ikke artsrelaterte terskelverdier, som er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger av spesifikke arter, og artsrelaterte terskelverdier for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse terskelverdien er angitt i tabellen under:

Antimykotikum	Artsrelaterte terskelverdier (S≤/R>)					Ikke artsrelaterte terskelverdier ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom ("Susceptible"), R = Resistent

A. = Ikke artsrelaterte terskelverdier er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordeling av spesifikke arter. De brukes kun for organismer som ikke har spesifikke terskelverdier.

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke ettersom arten er et dårlig mål for behandling med legemidlet.

IE = Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for at den aktuelle arten er en god målart for behandling med legemidlet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol er tilnærmet like ved intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon

Etter peroral administrering er absorpsjonen av flukonazol god og plasmanivåer (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av nivåene som oppnås etter intravenøs administrering. Peroral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppstår mellom 0,5 og 1,5 timer etter dosering i fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Nitti prosent steady state nås etter 4–5 dager når det gis gjentatte daglige doser én gang daglig.

Administrering av en metningsdose (på dag 1) som er dobbelt så høy som den vanlige daglige dosen gjør at plasmanivået nærmer seg 90 % "steady state" på dag 2.

Distribusjon

Distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total kroppsvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Flukonazol penetrerer enkelt inn i alle kroppsvæsker som er undersøkt. Flukonazolnivå i spytt og sputum er det samme som i plasma. Ved soppmeningitt er flukonazolnivået i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen

Høye konsentrasjoner av flukonazol i hud, som er høyere enn serumkonsentrasjoner, oppnås i stratum corneum, epidermis/dermis og ekkrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg/dag var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 µg/g. 7 dager etter seponering av behandlingen var konsentrasjonen fortsatt 5,8 µg/g. Ved en engangsdose på 150 mg/uke var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum 23,4 µg/g på dag 7. 7 dager etter den andre dosen var den fortsatt 7,1 µg/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 µg/g i friske negler og 1,8 µg/g i syke negler. Flukonazol var fortsatt målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles omdannet i urinen. Flukonazol er en selektiv hemmer av isozym CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en hemmer av isozym CYP2C19.

Eliminasjon

Plasma halveringstid for flukonazol er ca 30 timer. Hovedeliminasjonsveien er via nyrene, og ca. 80 % av den administrerte dosen gjenfinnes som uendret legemiddel i urinen. Flukonazoleclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke observert.

Den lange plasmahalveringstiden er grunnlag for enkeltdosebehandling av vaginal candidiasis og dosering én gang/dag og én gang/uke for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 20 ml/min) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timer hemodialyse er ca. 50 % av flukonazol eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetiske data for 113 barn i 5 studier er vurdert; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier og en studie på premature nyfødte barn. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endringer i formuleringen delvis ut i studien. Tilleggs materiale var tilgjengelig fra en "compassionate use"-studie.

Etter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol hos barn mellom 9 måneder og 15 år, ble AUC beregnet til ca. 38 µg t/ml pr. 1 mg/kg dose-enhet. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatte doser. Det ble funnet en lenger plasmahalveringstid på ca. 24 timer etter en enkeltdose flukonazol. Dette er sammenliknbart med flukonazol plasmahalveringstiden etter en enkel administrasjon av 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager -11 måneder. Distribusjonsvolumet for denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittsalderen ved første dose var 24 timer (intervall 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) for 12 premature barn som i gjennomsnitt var født i 28. svangerskapsuke. Syv pasienter fullførte studien; maksimalt fem intravenøse infusjoner av flukonazol 6 mg/kg ble gitt hver 72. time. Den gjennomsnittlige halveringstiden på dag 1 var 74 timer

(intervall 44-185), som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (intervall 30-131) på dag 7 og 47 (intervall 27-68) på dag 13. Areal under kurven (mikrogram.t/ml) var 271 (intervall 73-385) på dag 1, økte til et gjennomsnitt på 490 (intervall 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (intervall 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (intervall 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (intervall 510-2130) på dag 7 og 1328 (intervall 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre, som mottok én peroral dose av flukonazol 50 mg. Ti av pasientene ble samtidig medisinerert med diuretika. C_{max} var 1,54 µg/ml og ble nådd 1,3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ µg·t/ml, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, frivillige menn. Samtidig medisinerer med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller C_{max} . I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og estimat for renal clearance for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre frivillige. Forandringen i fordelingen av flukonazol i eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, til at det indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenese

Flukonazol er ikke vist å ha karsinogent potensiale i mus og rotte som får peroral behandling med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag i 24 måneder (ca. 2-7 ganger høyere enn anbefalt human dose). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde en økt forekomst av hepatocellulære adenomer.

Reproduksjonstoksitet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter som fikk daglige perorale doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg. Ingen fostereffekter ble observert ved doser på 5 eller 10 mg/kg. Økninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, forstørret nyrebekken) og forsinket forbeining ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryodødeligheten hos rotter, og fostermisdannelser inkluderte bølgeformede ribben, ganespalte og unormal kraniofacial forbeining. Fødselen startet litt forsinket ved 20 mg/kg peroral dose og dystoki og forlengelse av fødsel ble observert i et par hunnrotter ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelser på fødselsforløpet ble gjenspeilet ved en liten økning i antall dødfødte avkom og redusert neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Effekter på fødselsforløpet hos rotte er forenlig med den artsspesifikke østrogensenkende effekten som oppstår med høye doser flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sukrose
Silika, kolloidal vannfri
Titandioksid (E 171)
Xantangummi
Natriumsitrat
Sitronsyre, vannfri
Natriumbenzoat
Naturlig appelsinsmak (inneholder appelsinolje og maltodekstrin)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Holdbarheten til pulver til mikstur, suspensjon er 24 måneder.

Holdbarheten til ferdigblandet mikstur er 28 dager.

Ferdigblandet mikstur: Oppbevares ved høyst 30°C, Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til mikstur, suspensjon 10 mg/ml og 40 mg/ml (60 ml flaske): Oppbevares ved høyst 25° C.

Pulver til mikstur, suspensjon 10 mg/ml (175 ml flaske): Oppbevares ved høyst 25° C.

Oppbevar flasken godt lukket.

Oppbevaringsbetingelser for ferdigblandet mikstur, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

En 60 ml eller en 175 ml polyetylenflaske (HDPE) med enten barnesikret plastkork eller aluminiumforsegling som inneholder hvitt til gulhvitt pulver til mikstur, suspensjon. Ferdig blandet mikstur er en hvit til gulhvitt suspensjon med appelsinsmak.

Diflucan og andre berørte navn 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon:

En 60 ml flaske inneholder 24,4 g pulver til mikstur, suspensjon. Ferdigblandet mikstur har et volum på 40 ml, og gir et brukbart volum på 35 ml.

En 175 ml flaske inneholder 67,1 g pulver til mikstur, suspensjon. Ferdigblandet mikstur har et volum på 110 ml, og gir et brukbart volum på 100 ml.

Diflucan og andre berørte navn 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon:

En 60 ml flaske inneholder 24,4 g pulver til mikstur, suspensjon. Ferdigblandet mikstur har et volum på 40 ml, og gir et brukbart volum på 35 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

En 5 ml måleskje og/eller en 5 ml gradert sprøyte med adapter kan følge med 60 ml flasken.

Et målebeger følger med 175 ml flasken.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Instruksjoner for blanding av mikstur:

Den ferdigblandede miksturen skal være en hvit til gulhvitt suspensjon med appelsinsmak.

For 60 ml flasken:

1. Bank lett på flasken for å få løs pulveret.
2. Tilsett en liten mengde vann uten kullsyre og rist kraftig. Tilsett vann opp til det nivået som er merket av på flasken (dette tilsvarer 24 ml vann).
3. Rist godt i ett til to minutter for å oppnå en homogen suspensjon.
4. Skriv utløpsdatoen på flaskeetiketten til den ferdig blandede miksturen (holdbarheten til ferdigblandet mikstur er 28 dager).

For 175 ml flasken: (Gjelder bare hvis markedsført i ditt land)

1. Bank lett på flasken for å få løs pulveret.
2. Mål opp 66 ml vann uten kullsyre og tilsett vannet til flasken.
3. Rist godt i ett til to minutter å oppnå en homogen suspensjon.

4. Skriv utløpsdatoen på flaskeetiketten til den ferdig blandede miksturen (holdbarheten til ferdigblandet mikstur er 28 dager).

Bruksanvisning:

Rist den lukkede flasken med ferdigblandet mikstur hver gang før bruk.

Instruksjoner for å bruke sprøyten beregnet til barn: (Gjelder bare hvis markedsført i ditt land)

Rist den ferdig blandede miksturen godt.

1. Åpne flasken (sikkerhetskork);
2. Adapteret settes på sprøyten og deretter inn i flaskehalsen (1, 2 - se figur 1);
3. Snu flasken med sprøyten opp ned og trekk ut mengden av mikstur som foreskrevet av lege (figur 2). Målestrekene på sprøyten er vist i ml.

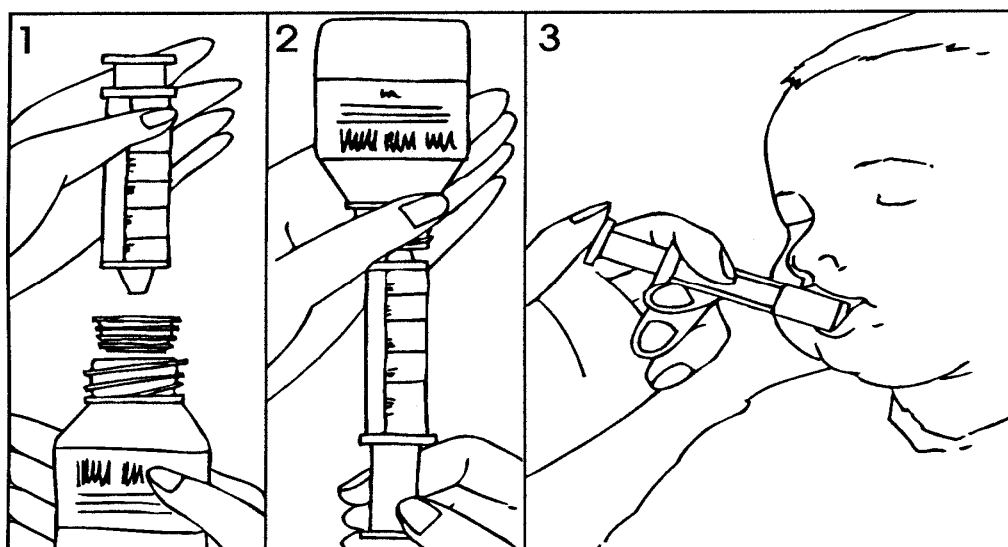
Den daglige maksimale dosen for voksne bør ikke overskrides for barn (se pkt. 4.2)

4. Fjern sprøyten fra flasken;

5. Til yngre barn kan legemidlet gis direkte i munnen fra sprøyten. Barnet bør være i oppreist stilling under administrasjonen. Sett sprøyten mot innsiden av kinnet og tøm miksturen sakte inn i barnets munn (figur 3). Til eldre barn kan miksturen gis med skje.

6. Skyll sprøyten etter bruk.

7. Lukk flasken med sikkerhetskorken, adapteret vil være igjen på flaskehalsen.



Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Eventuell gjenværende mikstur skal kastes 28 dager etter tilberedning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {navn på medlemsland/myndighet}

[Fylles ut nasjonalt]

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

25 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg flukonazol.
50 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg flukonazol.
100 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 200 mg flukonazol.
200 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 400 mg flukonazol.

Hver ml inneholder 2 mg flukonazol.

Hjelpestoff: Hver ml inneholder også 9 mg natriumklorid (tilsvarende 0,154 mmol natrium)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Diflucan er indisert ved følgende soppinfeksjoner (se pkt. 5.1).

Diflucan er indisert hos voksne til behandling av:

- Kryptokokkmeningitt (se pkt. 4.4).
- Coccidioidomykose (se pkt. 4.4).
- Invasiv candidiasis
- Mukosal candidiasis, inklusiv orofaryngeal og øsofageal candidiasis, candiduria og kronisk mukokutan candidiasis.
- Kronisk oral atrofisk candidiasis (sår munn pga. protese) hvis dental hygiene eller lokal behandling er utilstrekkelig.

Diflucan er indisert hos voksne for profylakse:

- Ved gjentatte tilfeller av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Ved gjentatte tilfeller av orofaryngeal eller øsofageal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall.
- Forebygging av soppinfeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni (som pasienter med hematologiske maligniteter som får kjemoterapi eller pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1)).

Diflucan er indisert hos nyfødte, fullbårne spedbarn, småbarn, barn og unge i alderen 0 til 17 år:

Diflucan brukes til behandling av mukosal candidiasis (orofaryngeal, øsofageal), invasiv candidiasis, kryptokokkmeningitt og til forebygging av soppinfeksjoner hos immunkompromitterte pasienter. Diflucan kan brukes som vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv (se pkt. 4.4).

Behandling kan starte før resultatene av dyrking og andre laboratorietester er kjent. Med en gang disse resultatene er tilgjengelige skal imidlertid den antiinfektive behandling tilpasses deretter.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen bør baseres på egenskapene og alvorlighetsgraden av soppinfeksjonen. Behandling av infeksjoner som krever gjentatt dosering skal pågå til kliniske parametre eller laboratorietester tilsier at den aktive soppinfeksjon har avtatt. En utilstrekkelig behandlingsperiode kan medføre tilbakefall av den aktive infeksjonen.

Voksne

Indikasjoner		Dosering	Behandlingsvarighet
Kryptokokkose	- Behandling av kryptokokkmeningitt	Metningsdose: 400 mg på dag 1 Påfølgende dose: 200 mg to 400 mg daglig	Vanligvis minst 6 til 8 uker. Ved livstruende infeksjoner kan den daglige dosen økes til 800 mg.
	Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos pasienter med høy risiko for residiv.	200 mg daglig	200 mg daglig gis på ubestemt tid
Coccidioidomykose		200 mg til 400 mg	11 måneder opptil 24 måneder eller lengre, avhengig av pasienten. 800 mg daglig kan vurderes for enkelte infeksjoner, spesielt for meningeal sykdom
Invasiv candidiasis		Metningsdose: 800 mg på dag 1 Påfølgende dose: 400 mg daglig	Generelt er anbefalt behandlingsvarighet for candidemi 2 uker etter første negative resultat fra blodkultur og etter at tegn og symptomer som skyldes candidemi er borte.
Behandling av Mukosal candidiasis	- Orofaryngeal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg på dag 1. Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	7-21 dager.(til forbedring av orofaryngeal candidiasis inntreffer). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.

	- Øsofageal candidiasis	Metningsdose: 200 mg til 400 mg daglig på dag 1 Påfølgende dose: 100 mg til 200 mg daglig	14 til 30 dager.(til forbedring av øsofageal candidiasis oppnås). Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Candiduria	Dose: 200 mg til 400 mg daglig	7-21 dager. Kan brukes i lengre perioder hos pasienter med alvorlig kompromittert immunfunksjon.
	- Kronisk atrofisk candidiasis	50 mg daglig	14 dager
	- Kronisk mukokutan candidiasis	50 mg til 100 mg daglig	Inntil 28 dager, evt. lengre, avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad og underliggende immun- kompromittering og infeksjon.
Forebygging av residiv av mukosal candidiasis hos HIV-infiserte pasienter med høy risiko for tilbakefall	- Orofaryngeal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
	- Øsofageal candidiasis	100 mg til 200 mg daglig, eller 200 mg 3 ganger/uke	En ubegrenset periode hos pasienter med kronisk immunsuppresjon.
Forebygging av candidainfeksjoner hos pasienter med vedvarende neutropeni		200 mg til 400 mg	Behandlingen bør innledes flere dager før antatt onset av neutropeni og bør fortsette i 7 dager etter bedring, når nøytrofiltallet har økt til over 1000 celler/mm ³ .

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Dosen bør justeres i henhold til nyrefunksjonen (se ”Nedsatt nyrefunksjon”).

Nedsatt nyrefunksjon

Diflucan utskilles hovedsakelig i urinen som uendret virkestoff. Dosejustering er ikke nødvendig ved engangsdosering. Hos pasienter (inkludert barn) med nedsatt nyrefunksjon som vil få gjentatte doser flukonazol gis metningsdose på 50 mg til 400 mg, basert på anbefalt daglig dose for indikasjonen. Etter metningsdosen skal daglig dose (i henhold til indikasjon) gis i henhold til følgende tabell:

Kreatininclearance (ml/min)	Prosent av anbefalt dose
>50	100 %
≤ 50 (ikke dialyse)	50 %
Regelmessig dialyse	100 % etter hver dialyse

Pasienter som får regelmessig dialyse bør få 100 % av anbefalt dose etter hver dialyse. På dager uten dialyse bør pasienten få en redusert dose, i henhold til den enkelte pasients kreatinin clearance.

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data for pasienter med nedsatt leverfunksjon. Flukonazol bør derfor administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon

Hos barn bør en maksimal daglig dose på 400 mg ikke overskrides.

Som ved tilsvarende infeksjoner hos voksne er behandlingsvarighet avhengig av klinisk og mykologisk respons. Diflucan gis som en daglig enkeltdose.

For barn med redusert nyrefunksjon, se dosering for "Redusert nyrefunksjon". Farmakokinetikken til flukonazol er ikke undersøkt hos barn med nedsatt nyrefunksjon (for "Nyfødte, fullbårne spebarn" som ofte er utsatt for renal umodenhet, se under).

Spedbarn, småbarn og barn (fra 28 dager til 11 år):

<u>Indikasjoner</u>	<u>Dosering</u>	<u>Anbefalinger</u>
- Mukosal candidiasis	Metningsdose: 6 mg/kg Påfølgende dose: 3 mg/kg daglig	Metningsdose kan brukes den første dagen for å oppnå "steady-state" raskere
- Invasiv candidiasis - Kryptokokkmeningitt -	Dose: 6 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
Vedlikeholdsbehandling for å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt hos barn med høy risiko for residiv	Dose: 6 mg/kg daglig	Avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad
- Forebygging av <i>Candida</i> hos pasienter med kompromittert immunfunksjon	Dose: 3 til 12 mg/kg daglig	Avhengig av omfanget og varigheten av neutropeni (se Voksne)

Ungdom (fra 12 til 17 år):

Forskriver må vurdere hvilken dosering (voksne eller barn) som er mest hensiktsmessig avhengig av vekt og pubertal utvikling. Kliniske data indikerer at barn har en høyere flukonazol-clearance enn den som er observert hos voksne. En dose på 100, 200 og 400 mg hos voksne tilsvarer en dose på henholdsvis 3, 6 og 12 mg/kg hos barn for å oppnå sammenlignbar systemisk eksponering.

Nyfødte, fullbårne spebarn (0 til 27 dager):

Nyfødte eliminerer flukonazol langsomt.

Det finnes få farmakokinetiske data som underbygger denne doseringen til fullbårne, nyfødte barn (se pkt. 5.2).

<u>Aldersgruppe</u>	<u>Dosering</u>	<u>Anbefalinger</u>
Nyfødte, fullbårne barn (0 til 14 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 72. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 72. time bør ikke overskrides
Nyfødte, fullbårne barn (fra 15 til 27 dager)	Samme dosering i mg/kg som benyttes for spedbarn, småbarn og barn bør administreres hver 48. time	En maksimal dosering på 12 mg/kg hver 48. time bør ikke overskrides

Administrasjonsmåte

Diflucan kan administreres enten oralt eller ved intravenøs infusjon. Administrasjonsveien avhenger av pasientens kliniske tilstand. Det er ikke nødvendig å endre den daglige dosen ved overgang fra intravenøs til peroral administrering, eller omvendt.

Intravenøs infusjon bør administreres med en hastighet som ikke overstiger 10 ml/minutt. Diflucan er formulert i natriumklorid 9 mg/ ml (0,9 %) infusjonsvæske, hver 200 mg dose (100 ml flaske) inneholder 15 mmol av henholdsvis Na⁺ og Cl⁻. Fordi Diflucan er tilgjengelig som en fortynnet natriumkloridoppløsning, bør hastigheten av væsketilførselen tas med i betraktning hos pasienter som krever natrium- eller væskerestriksjon.

For instruksjon om håndtering av produktet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, relaterte azol-substanser, eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene (se pkt. 6.1)

Samtidig bruk av terfenadin er kontraindisert hos pasienter som får Diflucan i gjentatte doser på 400 mg/dag eller høyere, basert på resultater fra en flerdose interaksjonsstudie. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, som for eksempel cisaprid, astemizol, pimoziid, kinidin og erytromycin er kontraindisert hos pasienter som behandles med flukonazol (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tinea capitis

Fluconazol har vært undersøkt ved behandling av *tinea capitis* hos barn. Det er ikke vist å ha bedre effekt enn griseofulvin og suksessraten var mindre enn 20 %. Diflucan skal derfor ikke brukes ved *tinea capitis*.

Kryptokokkose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av kryptokokkose andre steder (f.eks pulmonal og kutan kryptokokkose) er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Dyp endemisk mykose

Dokumentasjon for effekten av flukonazol i behandlingen av andre former for endemiske mykoser slik som *paracoccidioidomycose*, *lymfokutan sporotrikose* og *histoplasmose* er begrenset, doseanbefalinger kan derfor ikke gis.

Nyre

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Lever og galleveier

Diflucan skal gis med forsiktighet til pasienter med nedsatt leverfunksjon

Sjeldne tilfeller av alvorlig levertoksisitet, inkludert fatale tilfeller, har blitt forbundet med Diflucan, primært hos pasienter med alvorlige underliggende lidelser. Det er ikke påvist noen klar sammenheng med total daglig dose, behandlingsvarighet, pasientens kjønn eller alder ved flukonazolassosiert levertoksisitet. I de fleste tilfellene har levertoksisiteten til flukonazol vært reversibel ved seponering.

Pasienter som utvikler unormale leverfunksjonsverdier under behandling med flukonazol må følges nøye med henblikk på utvikling av mer alvorlig leverskade.

Pasienter bør informeres om symptomer som tyder på alvorlig leverpåvirkning (betydelig asteni, anoreksi, vedvarende kvalme, oppkast og gulsott). Behandling med flukonazol bør umiddelbart avbrytes og pasienten bør oppsøke lege.

Kardiovaskulære

Enkelte azoler, inkludert flukonazol, har blitt forbundet med forlengelse av QT-intervallet i elektrokardiogrammet. Ved overvåkning etter markedsføring er det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av QT-forlengelse og *torsades de pointes* hos pasienter som ble behandlet med Diflucan. Disse rapportene inkluderte alvorlig syke pasienter med flere kompliserende risikofaktorer, som strukturell hjertesykdom, unormale elektrolyttverdier og samtidig bruk av andre medisiner som kunne ha innvirkning.

Diflucan skal administreres med forsiktighet til pasienter med disse potensielle proarytmiske tilstandene. Samtidig bruk av andre legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet og som metaboliseres via cytokrom P450 (CYP) 3A4, er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Halofantrin

Halofantrin er vist å forlenge QTc-intervallet ved anbefalt terapeutisk dose og er et CYP3A4-substrat. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin anbefales ikke (se punkt 4.5).

Hudreaksjoner

Under behandling med flukonazol har pasienter i sjeldne tilfeller utviklet eksfoliative hudreaksjoner som Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. AIDS-pasienter har økt tendens til å utvikle alvorlige hudreaksjoner ved bruk av forskjellige legemidler. Hvis det oppstår utslett som man mener er relatert til flukonazol hos pasienter som behandles for overflatiske soppinfeksjoner, må videre behandling med dette legemidlet unngås. Hvis det oppstår utslett hos pasienter med invasive/systemiske soppinfeksjoner, må de følges nøye opp, og flukonazolbehandlingen må avbrytes hvis det utvikles *bulløse* lesjoner eller *erythema* multiforme.

Overfølsomhet

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av anafylaktisk reaksjon (se pkt. 4.3).

Cytokrom P450

Flukonazol er en potent CYP2C9-hemmer, og en moderat CYP3A4-hemmer. Flukonazol er også en hemmer av CYP2C19. Pasienter som får samtidig behandling med Diflucan og legemidler med et smalt terapeutisk vindu som metaboliseres via CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, bør følges nøye (se pkt. 4.5).

Terfenadin

Samtidig bruk av flukonazol i doser mindre enn 400 mg/dag og terfenadin bør følges nøye (se pkt. 4.3 og 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,154 mmol natrium/ml. Dette må tas i betraktning hos pasienter på saltfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av følgende andre legemidler er kontraindisert

Cisaprid: Det er rapportert tilfeller av kardiale hendelser, inkludert *torsades de pointes*, ved samtidig bruk av flukonazol med cisaprid. En kontrollert studie viste at samtidig bruk av flukonazol 200 mg én gang daglig og cisaprid 20 mg fire ganger daglig ga en signifikant økning i plasmakonsentrasjonen av cisaprid og forlengelse av QTc-intervallet. Samtidig bruk av cisaprid og flukonazol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Terfenadin: Det er rapportert tilfeller av alvorlige kardiale dysrytmier, sekundært til forlengelse av QTc-intervall, hos pasienter som har fått azolantimykotika sammen med terfenadin. Interaksjonsstudier ble derfor gjennomført. Én studie med flukonazol 200 mg/dag avdekket ingen forlengelse av QTc-intervall. En annen studie med daglige doser på 400 mg og 800 mg flukonazol

viste at flukonazol gitt i doser på 400 mg/dag eller høyere ga signifikant økte plasmanivåer av terfenadin ved samtidig bruk. Samtidig behandling med flukonazol i doser på 400 mg eller høyere og terfenadin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Ved samtidig bruk av flukonazol i daglige doser mindre enn 400 mg og terfenadin bør pasienten følges nøye.

Astemizol: Samtidig bruk av flukonazol med astemizol kan redusere clearance av astemizol. Dette fører til økte plamakonsentrasjoner av astemizol som kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og astemizol er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pimozid: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig bruk av flukonazol og pimozid medføre hemming av metabolismen av pimozid. Økte plasmakonsentrasjoner av pimozid kan føre til QT-forlengelse og sjeldne tilfeller av *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og pimozid er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Kinidin: Selv om det ikke er undersøkt *in vitro* eller *in vivo*, kan samtidig administrering av flukonazol og kinidin føre til hemming av kinidinmetabolismen. Bruk av kinidin har vært assosiert med QT-forlengelse og i sjeldne tilfeller *torsades de pointes*. Samtidig bruk av flukonazol og kinidin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Erytromycin: Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjertedød. Samtidig bruk av flukonazol og erytromycin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler anbefales ikke:

Halofantrin: Flukonazol kan øke plasmakonsentrasjonen av halofantrin på grunn av en hemmende effekt på CYP3A4. Samtidig bruk av flukonazol og halofantrin kan potensielt øke risikoen for kardiotoksisitet (forlenget QT-intervall, *torsades de pointes*) og påfølgende plutselig hjerte død. Denne kombinasjonen bør unngås (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av følgende andre legemidler krever forsiktighetsregler og dosejustering:

Effekter av andre legemidler på flukonazol

Rifampicin: Samtidig administrering av flukonazol og rifampicin ga en reduksjon i AUC på 25 % og 20 % kortere halveringstid for flukonazol. Doseøkning av flukonazol bør vurderes hos pasienter som får rifampicin samtidig.

Interaksjonsstudier har vist at det ikke er noen klinisk relevant reduksjon av absorpsjonen av flukonazol når flukonazol gis peroralt sammen med mat, cimetidin eller antacida, eller etter helkroppsstråling ved benmargstransplantasjon.

Effekter av flukonazol på andre legemidler

Flukonazol er en potent hemmer av cytokrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 og en moderat hemmer av CYP3A4. Flukonazol er også en hemmer av isozymet CYP2C19. I tillegg til de observerte/dokumenterte interaksjonene som blir nevnt under, er det en risiko for økt plasmakonsentrasjon av andre substanser som metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4 ved samtidig bruk med flukonazol. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av slike kombinasjoner og pasienten bør følges nøye. Grunnet lang halveringstid vedvarer den enzymhemmende effekten av flukonazol i 4-5 dager etter seponering av flukonazolbehandling (se pkt. 4.3).

Alfentanil: Ved samtidig behandling med fluconazol (400 mg) og intravenøs alfentanil (20 µg/kg) hos friske frivillige ble alfentanil AUC₁₀ fordoblet, antakeligvis grunnet hemming av CYP3A4. Dosejustering av alfentanil kan være nødvendig.

Amitriptylin, nortriptylin: Flukonazol øker effekten av amitriptylin og nortriptylin. 5-nortriptylin og/eller S-amitriptylin kan eventuelt måles ved initiering av kombinasjonsbehandling og etter én uke. Ved behov bør dosering av amitriptylin/nortriptylin justeres.

Amfotericin B: Samtidig administrering av flukonazol og amfotericin B til infiserte normale og immunsupprimerte mus ga følgende resultater: en liten additiv soppdrepende effekt ved systemisk infeksjon med *C. albicans*, ingen interaksjon ved intrakraniell infeksjon med *Cryptococcus neoformans* og antagonisme mellom de to legemidlene ved systemisk infeksjon med *A. fumigatus*. Klinisk signifikans av resultatene fra disse studiene er ukjent.

Antikoagulantia: Som for andre azolantimykotika er det etter markedsføring rapportert blødningshendelser (blåmerker, neseblødning, gastrointestinalblødning, hematuri og melena) i forbindelse med økt protrombintid hos pasienter som får flukonazol og warfarin samtidig. Ved samtidig behandling med flukonazol og warfarin ble protrombintid forlenget med opp til det dobbelte, antakelig pga. en hemming av metabolisme av warfarin via CYP2C9. Hos pasienter som får antikoagulantia av kumarintype samtidig med fluconazol bør protrombintiden monitoreres nøye. Dosejustering av warfarin kan være nødvendig.

Benzodiazepiner (korttidsvirkende), for eksempel midazolam, triazolam: Ved samtidig bruk med midazolam gitt peroralt ga flukonazol betydelige økninger i midazolamkonsentrasjoner, samt psykomotoriske effekter. Samtidig inntak av 200 mg fluconazol og oral dosering av 7,5 mg midazolam økte AUC for midazolam, og halveringstiden økte med henholdsvis 3,7 og 2,2 ganger. Når fluconazol 200 mg daglig ble gitt samtidig med oral dosering av triazolam 0,25 mg økte AUC for triazolam og halveringstiden økte med henholdsvis 4,4 og 2,3 ganger. Forsterkede og forlengede effekter av triazolam er observert ved samtidig behandling med fluconazol. Dersom samtidig behandling med benzodiazepiner er nødvendig hos pasienter som behandles med flukonazol, bør reduksjon av benzodiazepindosen vurderes og pasienten bør følges nøye.

Karbamazepin: Flukonazol hemmer metabolismen av karbamazepin og en økning i serumkonsentrasjoner av karbamazepin på 30 % er sett. Det foreligger en risiko for utvikling av karbamazepin-toksisitet. En dosejustering av karbamazepin kan være nødvendig, avhengig av konsentrasjonsmålinger/effekt.

Kalsiumantagonister: Visse kalsiumantagonister (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil og felodipin) metaboliseres via CYP3A4. Flukonazol kan potensielt øke systemisk eksponering av kalsiumantagonister. Hyppig monitorering av bivirkninger anbefales.

Celekoksib: Ved samtidig behandling med flukonazol (200 mg daglig) og celekoksib (200 mg), økte C_{max} og AUC av celekoksib med henholdsvis 68 % og 134 %. En halvering av celekoksib-dosen kan være nødvendig ved kombinasjon med flukonazol.

Cyklofosfamid: Kombinasjonsbehandling med cyklofosfamid og flukonazol fører til en økning i serumbilirubin og serumkreatinin. Ved økt oppmerksomhet på risikoen for økt serumbilirubin og serumkreatinin kan kombinasjonen brukes.

Fentanyl: Ett fatalt tilfelle av fentanylforgiftning grunnet mulig interaksjon mellom fentanyl og flukonazol er rapportert. Forhøyede fentanylkonsentrasjoner kan føre til respirasjonsdepresjon. Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på den potensielle risikoen for respirasjonsdepresjon. Dosejustering av fentanyl kan være nødvendig.

HMG-CoA-reduktase hemmere: Risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk av flukonazol med HMG-CoA-reduktasehemmere som metaboliseres via CYP3A4, som atorvastatin og simvastatin, eller via CYP2C9, som fluvastatin. Dersom samtidig behandling er nødvendig, bør pasienten observeres for symptomer på myopati og rabdomyolyse, og kreatininkinase bør monitoreres. HMG-CoA-reduktasehemmere bør seponeres dersom man ser en markert økning av kreatininkinase eller dersom myopati/rabdomyolyse er diagnostisert eller mistenkt.

Immunosuppressiva (dvs. ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus):

Ciklosporin: Flukonazol gir en betydelig økning av konsentrasjon og AUC av ciklosporin. Ved samtidig behandling med flukonazol 200 mg daglig og ciklosporin (2,7 mg/kg/dag) var det en 1,8 ganger økning av AUC for ciklosporin. Legemidlene kan kombineres med en dosereduksjon av ciklosporin som er basert på ciklosporinkonsentrasjonen.

Everolimus: Flukonazol kan øke serum konsentrasjon av everolimus gjennom hemming av CYP3A4, selv om dette ikke er studert *in vivo* eller *in vitro*.

Sirolimus: Flukonazol øker plasmakonsentrasjonen av sirolimus, sannsynligvis ved å hemme metabolismen av sirolimus via CYP3A4 og P-glykoprotein. Kombinasjonen kan brukes ved en dosejustering av sirolimus, avhengig av effekt/konsentrasjonsmålinger.

Takrolimus: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av peroralt administrert takrolimus inntil det femdobbelte, grunnet hemming av metabolismen av takrolimus via CYP3A4 i tarmen. Det ble ikke sett signifikante farmakokinetiske endringer når takrolimus ble gitt intravenøst. Økte takrolimusnivåer har blitt assosiert med nefrotoksisitet. Dosen av peroralt administrert takrolimus bør reduseres, basert på takrolimuskonsentrasjonen.

Losartan: Flukonazol hemmer metabolismeringen av losartan til dets aktive metabolitt (E-31 74), som er ansvarlig for det meste av angiotensin II-reseptorantagonismen som oppstår under behandling med losartan. Pasientenes blodtrykk bør måles kontinuerlig.

Metadon: Flukonazol kan øke serumkonsentrasjonen av metadon. Dosejustering av metadon kan være nødvendig.

Ikke-steroid antiinflammatoriske midler: $C_{\max}$ og AUC av flurbiprofen økte med henholdsvis 23 % og 81 % ved samtidig bruk av flukonazol, sammenliknet med flurbiprofen alene. Likeledes økte $C_{\max}$ og AUC av den farmakologisk aktive isomeren [S-(+)-ibuprofen] med henholdsvis 15 % og 82 % ved samtidig bruk av flukonazol med racemisk ibuprofen (400 mg), sammenliknet med racemisk ibuprofen alene.

Selv om det ikke er spesifikt undersøkt, har flukonazol potensiale til å øke systemisk eksponering av andre NSAIDs som metaboliseres via CYP2C9 (for eksempel naproksen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak). Hyppig monitorering for bivirkninger og toksisitet relatert til NSAIDs anbefales. Dosejustering av NSAIDs kan være nødvendig.

Fenytoin: Flukonazol hemmer den hepatiske metabolismeringen av fenytoin. Samtidig gjentatte doseringer med 200 mg flukonazol og 250 mg intravenøs fenytoin, gav en økning av fenytoin AUC₂₄ på 75 % og $C_{\min}$ på 128 %. Ved samtidig bruk bør serumkonsentrasjonen av fenytoin følges for å unngå fenytointoksitet.

Prednison: Det er rapportert at en levertransplantert pasient som ble behandlet med prednison utviklet akutt binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol etter tre måneders behandling. Seponeringen av flukonazol forårsaket antakelig en økt CYP3A4-aktivitet som førte til økt metabolisme av prednison. Pasienter som får langtidsbehandling med flukonazol og prednison bør overvåkes nøye for binyrebarksvikt ved seponering av flukonazol.

Rifabutin: Flukonazol øker serumkonsentrasjonen av rifabutin, og øker AUC for rifabutin med inntil 80 %. Uveit er sett ved kombinasjon av flukonazol og rifabutin. Ved kombinasjonsbehandling bør man være oppmerksom på eventuelle symptomer på rifabutintoksitet.

Sakinavir: Flukonazol øker sakinavir AUC med og $C_{\max}$ med henholdsvis ca. 50 % og 55%, grunnet hemming av hepatisk metabolisme av sakinavir via CYP3A4 og hemming av P-glykoprotein. Interaksjon sakinavir/ritonavir er ikke undersøkt, og kan være mer markert. Dosejustering av sakinavir kan være nødvendig.

Sulfonylureaderivater: Flukonazol er vist å gi forlenget halveringstid i serum av samtidig administrerte orale sulfonylurea-derivater (for eksempel klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid) hos friske frivillige. Hyppig monitorering av blodglukose og hensiktsmessig dosereduksjon av sulfonylureaderivater anbefales ved samtidig administrering.

Teofyllin: En placebokontrollert interaksjonsstudie har vist at flukonazol 200 mg i 14 dager reduserte gjennomsnittlig plasmaclearance av teofyllin med 18 %. Pasienter på høye doser teofyllin eller pasienter som på annen måte er utsatt for toksisk effekt av teofyllin, må observeres nøye og behandlingen modifiseres dersom de viser tegn på teofyllintoksisitet mens de får flukonazol.

Vinkaalkaloider: Selv om det ikke er undersøkt, kan flukonazol øke plasmanivåene av vinkaalkaloider (for eksempel vinkristin og vinblastin), og føre til nevrotoksisitet, muligens forårsaket av en hemmende effekt på CYP3A4.

Vitamin A: En pasient som fikk kombinasjonsbehandling med all-trans-retinoidsyre (A-vitaminsyre) og flukonazol, utviklet CNS-relaterte bivirkninger i form av pseudotumor *cerebri*, som opphørte etter seponering av flukonazolbehandling. Kombinasjonen kan brukes, men man bør være oppmerksom på en eventuell forekomst av CNS-relaterte bivirkninger.

Vorikonazol: (CYP2C9 og CYP3A4 hemmer): Samtidig administrering av peroral vorikonazol (400 mg hver 12. time i 1 dag, deretter 200 mg hver 12. time i 2,5 dager) og peroral flukonazol (400 mg på dag 1, deretter 200 mg hver 24. time i 4 dager) til 8 friske mannlige forsøkspersoner resulterte i en økning i C_{max} og AUC_{τ} av vorikonazol med et gjennomsnitt på henholdsvis 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) og 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Det er ikke fastslått hvilken dosereduksjon og/eller -frekvens av vorikonazol og flukonazol som ville ha eliminert denne effekten. Overvåking av vorikonazolassosierte bivirkninger anbefales dersom vorikonazol brukes sekvensielt etter flukonazol.

Zidovudin: Flukonazol øker C_{max} og AUC for zidovudin med henholdsvis 84 % og 74 %, på grunn av en reduksjon i clearance av oral zidovudin på ca. 45 %. Halveringstiden til zidovudin ble likeledes forlenget med ca. 128 % ved kombinasjonsbehandling med flukonazol. Pasienter som behandles med denne kombinasjonen bør derfor følges med tanke på utvikling av zidovudinrelaterte bivirkninger. En dosereduksjon av zidovudin kan vurderes.

Azitromycin: I en åpen, randomisert, trearmet crossover studie som involverte 18 friske forsøkspersoner ble effekten av azitromycin på farmakokinetikken til flukonazol vurdert. En 1200 mg peroral dose av azitromycin og en 800 mg peroral dose av flukonazol ble gitt. Effekten av flukonazol på farmakokinetikken til azitromycin ble også vurdert. Det ble ikke funnet signifikante farmakokinetiske interaksjoner mellom flukonazol og azitromycin.

Perorale prevensjonsmidler: To farmakokinetiske studier er utført med et prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen og gjentatte doser av flukonazol. Hormonkonsentrasjonen ble ikke påvirket i vesentlig grad i studien med 50 mg flukonazol daglig, mens 200 mg daglig førte til økt AUC for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 40 % og 24 %. Det er lite sannsynlig at flukonazol gitt i disse doser vil påvirke effekten av perorale prevensjonsmidler av kombinasjonstypen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data fra flere hundre gravide kvinner som ble behandlet med standarddoser av flukonazol (< 200 mg/dag), gitt som en enkeltdose eller ved gjentatt dosering i første trimester, viste ingen uønskede effekter på fosteret.

Det er rapportert om medfødte multiple misdannelser hos nyfødte (inkludert brakycefali, øredysplasi, stor fremre fontanell, buet lårben og radio-humeral synostose), der mødrene har blitt behandlet i minst tre måneder eller lenger med høye doser flukonazol (400-800 mg/dag) for *coccidioidomycose*. Sammenhengen mellom flukonazolbruk og disse hendelsene er uklar.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Standarddoser og kortsiktige behandlinger med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med mindre det er høyst nødvendig.

Høye doser og/eller langvarige regimer med flukonazol bør ikke brukes under graviditet med unntak for potensielt livstruende infeksjoner.

Amming

Flukonazol går over i morsmelk og når konsentrasjoner lavere enn den i plasma. Amming kan opprettholdes etter engangs bruk av en standarddose 200 mg flukonazol eller mindre. Amming anbefales ikke etter gjentatt bruk eller etter høye doser flukonazol.

Fertilitet

Flukonazol påvirker ikke fertiliteten hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier har blitt utført på effekten av Diflucan på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Pasienter bør gjøre oppmerksom på risiko for svimmelhet eller krampeanfall (se pkt. 4.8) mens de tar Diflucan, og bør frarådes å kjøre bil eller betjene maskiner hvis noen av disse symptomene oppstår.

4.8 Bivirkninger

De mest hyppig rapporterte bivirkningene ($> 1/10$) er hodepine, magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt alkalisk fosfatase i blodet og utslett.

Følgende bivirkninger er rapportert under behandling med Diflucan, med følgende frekvenser: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi	Agranulocytose, leukopeni, trombocytopeni, neutropeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaksi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt	Hyperkolesterolemi, Hypertriglyseridemi, hypokalemi
Psykiatriske lidelser		Somnolens, insomnia	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Kramper, parestesier, svimmelhet, smaksforstyrrelse	Tremor
Sykdommer i øre og labyrint		Vertigo	

Hjertesykdommer			Torsades de pointes (se pkt. 4.4), QT-forlengelse (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalsmerte, oppkast, diaré, kvalme,	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens, munntørrehet	
Sykdommer i lever og galleveier	Økt alaninaminotransferase (se pkt. 4.4), økt aspartataminotransferase (se pkt. 4.4), økt alkalisk fosfatase i blod (se pkt. 4.4)	Kolestase (se pkt. 4.4), gulsott (se pkt. 4.4), økt bilirubin (se pkt. 4.4)	Leversvikt (se pkt. 4.4), hepatocellulær nekrose (se pkt. 4.4), hepatitt (se pkt. 4.4), hepatocellulær skade (se pkt. 4.4)
Hud- og underhudssykdommer	Utslett (se pkt. 4.4)	Legemiddelutløst utslett (se pkt. 4.4), urtikaria (se pkt. 4.4), kløe, økt svette,	Toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), Stevens-Johnson syndrom (se pkt. 4.4), eksantematøs pustulose (se pkt. 4.4), eksfoliativ dermatitt, angioødem, ansiktsødem, alopesi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Myalgi	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Utmattelse, illebefinnende, asteni, feber	

Pediatriske pasienter

Bivirkningsmønster og hyppighet av bivirkninger samt unormale laboratorieverdier som ble sett i kliniske studier på barn, bortsett fra ved indikasjonen genital candidiasis, er sammenliknbare med de som er sett hos voksne.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om tilfeller av overdosering med Diflucan, og hallusinasjoner og paranoid oppførsel er rapportert i denne sammenheng.

Ved en overdose kan symptomatisk behandling (om nødvendig med støttende tiltak og ventrikkelskylling), være tilstrekkelig.

Siden flukonazol i stor grad skilles ut i urinen, er det sannsynlig at forsert diurese øker eliminasjonshastigheten. Hemodialyse av 3 timers varighet senker plasmakonsentrasjonen med ca. 50 %.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

ATC klassifisering

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivater, ATC-kode: J02AC01.

Virkningsmekanisme

Flukonazol er et triazol antimykotikum. Primær virkningsmekanisme er hemming av fungal cytokrom P-450-mediert 14 alfa-lanosteroldemetyletering som er et essensielt trinn i fungal ergosterolbiosyntese. Akkumulering av 14 alfa-metylsteroler samsvarer med påfølgende tap av ergosterol i fungale

cellemembraner og kan være ansvarlig for den antimykotiske aktiviteten til flukonazol. Flukonazol er vist å være mer selektiv overfor mykotiske cytokrom P-450-enzymen enn overfor ulike mammale cytokrom P-450-enzymssystemer.

Flukonazol 50 mg daglig i opp til 28 dager er vist ikke å påvirke plasmakonsentrasjoner av testosteron hos menn eller steroidnivåer hos kvinner i fertil alder. Flukonazol 200 mg til 400 mg daglig har ingen signifikant effekt på endogene steroidnivåer eller ACTH-stimulert respons i friske frivillige menn. Interaksjonsstudier med antipyrin indikerer at enkle eller multiple doser av flukonazol 50 mg ikke påvirker metabolismen av antipyrin.

In vitro følsomhet

Flukonazol viser antimykotisk aktivitet mot de fleste klinisk vanlige *Candida*-arter (inkludert *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) *in vitro*. *C. glabrata* viser høy grad av følsomhet mens *C. krusei* er resistent overfor flukonazol.

Flukonazol viser også *in vitro*-aktivitet overfor *Cryptococcus neoformans* og *Cryptococcus gattii* samt de endemiske muggsoppene *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* og *Paracoccidioides brasiliensis*.

PK/PD forhold

I dyrestudier er det en sammenheng mellom MIC-verdier og effekt mot eksperimentelle mykoser forårsaket av *Candida*-arter. I kliniske studier er det en nesten 1:1 lineær sammenheng mellom AUC og flukonazoldosen. Det er også en direkte men ufullstendig forbindelse mellom AUC eller dose og en vellykket klinisk respons på oral candidiasis og, i mindre grad, candidemi. Tilsvarende helbredelse er mindre sannsynlig for infeksjoner forårsaket av stammer med høyere MIC-verdi for flukonazol.

Resistensmekanisme(r)

Candida-arter har utviklet et utvalg av resistensmekanismer overfor azolantimykotika. Soppstammer som har utviklet én eller flere resistensmekanismer er kjent for å gi en høy minste hemmende konsentrasjon (minimum inhibitory concentrations, MICs) av flukonazol, noe som har uheldig innvirkning på *in vivo*- og klinisk effekt.

Det er rapportert tilfeller av superinfeksjon med *Candida*-stammer andre enn *C. albicans*, som ofte ikke er følsomme for flukonazol (f.eks. *Candida krusei*). Slike tilfeller kan kreve annen antimykotisk behandling.

Terskelverdi (ifølge EUCAST)

På grunnlag av analyser av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data, følsomhet *in vitro* og klinisk respons har EUCAST-AFST ("European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing") beregnet terskelverdier for flukonazol for *Candida*-arter ("EUCAST Flukonazol rational document (2007)" – versjon 2). Disse er inndelt i ikke artsrelaterte terskelverdier, som er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordelinger av spesifikke arter, og artsrelaterte terskelverdier for de artene som er hyppigst forbundet med humane infeksjoner. Disse terskelverdiene er angitt i tabellen under:

Antimykotikum	Artsrelaterte terskelverdier (S≤/R>)					Ikke artsrelaterte terskelverdier ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = Følsom ("Susceptible"), R = Resistent

A. = Ikke artsrelaterte terskelverdier er beregnet hovedsakelig på grunnlag av PK/PD-data og er uavhengige av MIC-fordeling av spesifikke arter. De brukes kun for organismer som ikke har spesifikke terskelverdier.

-- = Følsomhetstesting anbefales ikke ettersom arten er et dårlig mål for behandling med legemidlet.
IE = Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for at den aktuelle arten er en god mållart for behandling med legemidlet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til flukonazol er tilnærmet like ved intravenøs og peroral administrering.

Absorpsjon

Etter peroral administrering er absorpsjonen av flukonazol god og plasmanivåer (og systemisk biotilgjengelighet) er over 90 % av nivåene som oppnås etter intravenøs administrering. Peroral absorpsjon påvirkes ikke av samtidig matinntak. Maksimal plasmakonsentrasjon oppstår mellom 0,5 og 1,5 timer etter dosering i fastende tilstand. Plasmakonsentrasjonen er proporsjonal med dosen. Nitti prosent steady state nås etter 4–5 dager når det gis gjentatte daglige doser én gang daglig. Administrering av en metningsdose (på dag 1) som er dobbelt så høy som den vanlige daglige dosen gjør at plasmanivået nærmer seg 90 % ”steady state” på dag 2.

Distribusjon

Distribusjonsvolum tilsvarer omtrent total kroppssvæske. Plasmaproteinbindingen er lav (11-12 %).

Flukonazol penetrerer enkelt inn i alle kroppsvæsker som er undersøkt. Flukonazolnivå i spytt og sputum er det samme som i plasma. Ved soppmeningitt er flukonazolnivået i cerebrospinalvæsken ca. 80 % av den tilsvarende plasmakonsentrasjonen

Høye konsentrasjoner av flukonazol i hud, som er høyere enn serumkonsentrasjoner, oppnås i stratum corneum, epidermis/dermis og ekkrin svette. Flukonazol akkumuleres i stratum corneum. Ved en dose på 50 mg/dag var konsentrasjonen av flukonazol etter 12 dager 73 µg/g. 7 dager etter seponering av behandlingen var konsentrasjonen fortsatt 5,8 µg/g. Ved en engangsdose på 150 mg/uke var konsentrasjonen av flukonazol i stratum corneum 23,4 µg/g på dag 7. 7 dager etter den andre dosen var den fortsatt 7,1 µg/g.

Etter ukentlig engangsdosering på 150 mg i 4 måneder var konsentrasjonen av flukonazol i negler 4,05 µg/g i friske negler og 1,8 µg/g i syke negler. Flukonazol var fortsatt målbart i negleprøver 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet.

Biotransformasjon

Flukonazol metaboliseres kun i begrenset grad. Kun 11 % av en radioaktiv dose utskilles omdannet i urinen. Flukonazol er en selektiv hemmer av isozym CYP2C9 og CYP3A4 (se pkt. 4.5). Flukonazol er også en hemmer av isozym CYP2C19.

Eliminasjon

Plasma halveringstid for flukonazol er ca 30 timer. Hovedeliminasjonsveien er via nyrene, og ca. 80 % av den administrerte dosen gjenfinnes som uendret legemiddel i urinen. Flukonazolclearance er proporsjonal med kreatininclearance. Sirkulerende metabolitter er ikke observert.

Den lange plasmahalveringstiden er grunnlag for enkeltdosebehandling av vaginal candidiasis og dosering én gang/dag og én gang/uke for andre indikasjoner.

Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 20 ml/min) øker halveringstiden fra 30 til 98 timer. Dosereduksjon er derfor nødvendig. Flukonazol fjernes ved hemodialyse og, i mindre grad, ved peritonealdialyse. Etter tre timer hemodialyse er ca. 50 % av flukonazol eliminert fra blodet.

Farmakokinetikk hos barn

Farmakokinetiske data for 113 barn i 5 studier er vurdert; 2 enkeltdosestudier, 2 flerdosestudier og en studie på premature nyfødte barn. Data fra én studie kunne ikke inkluderes pga. endringer i formuleringen delvis ut i studien. Tilleggsmateriale var tilgjengelig fra en "compassionate use"-studie.

Etter administrering av 2-8 mg/kg flukonazol hos barn mellom 9 måneder og 15 år, ble AUC beregnet til ca. 38 µg t/ml pr. 1 mg/kg dose-enhet. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstiden for flukonazol varierte mellom 15 og 18 timer og distribusjonsvolumet var ca. 880 ml/kg etter gjentatte doser. Det ble funnet en lenger plasmahalveringstid på ca. 24 timer etter en enkeltdose flukonazol. Dette er sammenliknbart med flukonazol plasmahalveringstiden etter en enkel administrasjon av 3 mg/kg i.v. til barn i alderen 11 dager-11 måneder. Distribusjonsvolumet for denne aldersgruppen var ca. 950 ml/kg.

Erfaring med flukonazol hos nyfødte er begrenset til farmakokinetiske studier av premature nyfødte. Gjennomsnittsalderen ved første dose var 24 timer (intervall 9-36 timer) og gjennomsnittlig fødselsvekt var 0,9 kg (intervall 0,75-1,10 kg) for 12 premature barn som i gjennomsnitt var født i 28. svangerskapsuke. Syv pasienter fullførte studien; maksimalt fem intravenøse infusjoner av flukonazol 6 mg/kg ble gitt hver 72. time. Den gjennomsnittlige halveringstiden på dag 1 var 74 timer (intervall 44-185), som med tiden sank til et gjennomsnitt på 53 (intervall 30-131) på dag 7 og 47 (intervall 27-68) på dag 13. Areal under kurven (mikrogram.t/ml) var 271 (intervall 73-385) på dag 1, økte til et gjennomsnitt på 490 (intervall 292-734) på dag 7 og sank til et gjennomsnitt på 360 (intervall 167-566) på dag 13. Distribusjonsvolumet (ml/kg) var 1183 (intervall 1070-1470) på dag 1 og økte med tiden til et gjennomsnitt på 1184 (intervall 510-2130) på dag 7 og 1328 (intervall 1040-1680) på dag 13.

Farmakokinetikk hos eldre

En farmakokinetikkstudie ble gjennomført med 22 individer i alderen 65 år eller eldre, som mottok én peroral dose av flukonazol 50 mg. Ti av pasientene ble samtidig medisinerert med diuretika. $C_{\max}$ var 1,54 µg/ml og ble nådd 1,3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig AUC var $76,4 \pm 20,3$ µg·t/ml, og gjennomsnittlig terminal halveringstid var 46,2 timer. Disse farmakokinetiske parametrene har høyere verdier enn tilsvarende verdier rapportert for normale, unge, frivillige menn. Samtidig medisinerer med diuretika medførte ikke signifikant endring av AUC eller $C_{\max}$. I tillegg var kreatininclearance (74 ml/min), prosentandelen av legemidlet som utskilles uforandret i urinen (0-24 t, 22 %) og esitmat for renal clearance for flukonazol (0,124 ml/min/kg) generelt lavere for de eldre enn for de yngre frivillige. Forandringen i fordelingen av flukonazol i eldre synes derfor å være relatert til redusert nyrefunksjon, noe som er karakteristisk for denne gruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, til at det indikerer liten klinisk relevans.

Karsinogenese

Flukonazol er ikke vist å ha karsinogent potensiale i mus og rotte som fikk peroral behandling med doser på 2,5, 5 eller 10 mg/kg/dag i 24 måneder (ca. 2-7 ganger høyere enn anbefalt human dose). Hanrotter behandlet med 5 og 10 mg/kg/dag hadde en økt forekomst av hepatocellulære adenomer.

Reproduksjonstoksitet

Flukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter som fikk daglige perorale doser på 5, 10 eller 20 mg/kg eller parenterale doser på 5, 25 eller 75 mg/kg.

Ingen fostereffekter ble observert ved doser på 5 eller 10 mg/kg. Økninger i føtale anatomiske varianter (overtallige ribben, forstørret nyrebekken) og forsinket forbeining ble observert ved 25 og 50 mg/kg og høyere doser. Ved doser fra 80 mg/kg til 320 mg/kg økte embryodødeligheten hos rotter, og fostermisdannelser inkluderte bølgeformede ribben, ganespalte og unormal kraniofacial forbeining. Fødselen startet litt forsinket ved 20 mg/kg peroral dose og dystoki og forlengelse av fødsel ble observert i et par hunnrotter ved 20 mg/kg og 40 mg/kg intravenøst. Forstyrrelser på fødselsforløpet

ble gjenspeilet ved en liten økning i antall dødfødte avkom og redusert neonatal overlevelse ved disse dosenivåene. Effekter på fødselsforløpet hos rotte er forenlig med den artsspesifikke østrogensenkende effekten som oppstår med høye doser flukonazol. Tilsvarende hormonendringer er ikke observert hos kvinner behandlet med flukonazol (se pkt. 5.1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (for pH justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Hetteglass: 5 år.
Mykgjorte PVC-posere: 18 måneder.

Dette legemidlet er til engangsbruk. Ubrukt infusjonsvæske skal kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hetteglass: Skal ikke fryses.
Mykgjorte PVC-posere: Oppbevares ved høyst 30° C. Skal ikke fryses.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortynnede produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for lagringstid og -betingelser før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre tilberedningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar Type I hetteglass for infusjonsvæske, oppløsning, forseglet med gummipropp og aluminiumshette.
Mykgjort PVC-pose.

Pakningsstørrelser:- 30, 50, 100 eller 250 ml hetteglass.
1, 5, 10 eller 20 mykgjorte PVC-posere (100 eller 200 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Flukonazol intravenøs infusjonsvæske er kompatibel med følgende administrasjonsvæsker:

- a) Glukose 5 % og 20 %
- b) Ringerløsning
- c) Hartmanns løsning
- d) Kaliumklorid i glukose
- e) Natriumbikarbonat 4,2 % og 5 %
- f) Aminosyn 3,5 %
- g) Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (interperitoneal dialyseløsning 6,36 %)

Flukonazol kan infunderes gjennom en eksisterende linje sammen med en av de ovennevnte væskene. Det er ikke anbefalt å blande Diflucan med andre legemidler før infusjon, selv om det ikke er registrert spesifikke uforlikeligheter.

Infusjonsvæsken er kun til engangsbruk.

Fortynningen skal gjøres under aseptiske betingelser. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen bør bare brukes hvis den er klar og uten partikler.

Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {navn på medlemsland/myndighet}

[Fylles ut nasjonalt]

MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (kapsler)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg kapsel, hard

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 150 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hard kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30° C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg

[Fylles ut nasjonalt]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (kapsler)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg kapsel, hard
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE (kapsler)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg harde kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg harde kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg harde kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 200 mg harde kapsler
[se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder flukonazol 50 mg
Hver harde kapsel inneholder flukonazol 100 mg
Hver harde kapsel inneholder flukonazol 150 mg
Hver harde kapsel inneholder flukonazol 200 mg

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30° C

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

[Fylles ut nasjonalt]

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 200 mg
[Fylles ut nasjonalt]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING (kapsler)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg harde kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg harde kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg harde kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 200 mg harde kapsler

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (5 mg/ml mikstur, oppløsning)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 5 mg/ml mikstur, oppløsning
[se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 5 mg flukonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose og glyserol.
Se pakningsvedlegget for ytterlige informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning.
1 flaske – 150 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Etter åpning kan Diflucan brukes i maksimalt 30 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 5 mg/ml

[Fylles ut nasjonalt]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE
FLASKEETIKETT (5 mg/ml mikstur, oppløsning)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 5 mg/ml mikstur, oppløsning
[se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

1 ml mikstur, oppløsning inneholder 5 mg flukonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose og glyserol.
Se pakningsvedlegget for ytterlige informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Mikstur, oppløsning.
1 flaske – 150 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Etter åpning kan Diflucan brukes i maksimalt 30 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**ESKE (10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon – 60 ml og 175 ml flaske)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
[se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]
Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml ferdigblandet mikstur inneholder 10 mg flukonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon.
1 flaske – 35 ml ferdigblandet mikstur
1 flaske – 100 ml ferdigblandet mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk etter tilberedning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Eventuell gjenværende mikstur skal kastes 28 dager etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver til mikstur, suspensjon (60 ml flaske): Oppbevares ved høyst 25° C.
Pulver til mikstur, suspensjon (175 ml flaske): Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar flasken godt lukket.

Ferdigblandet mikstur: Oppbevares ved høyst 30°C, skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg/ml
[Fylles ut nasjonalt]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT (10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon – 60 ml og 175 ml flaske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
[se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml ferdigblandet mikstur inneholder 10 mg flukonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon.

1 flaske – 35 ml ferdigblandet mikstur

1 flaske – 100 ml ferdigblandet mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk etter tilberedning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Eventuell gjenværende mikstur skal kastes 28 dager etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver til mikstur, suspensjon (60 ml flaske): Oppbevares ved høyst 25° C

Pulver til mikstur, suspensjon (175 ml flaske): Oppbevares ved høyst 25° C.

Oppbevar flasken godt lukket.

Ferdigblandet mikstur: Oppbevares ved høyst 30° C, skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE (40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon – 60 ml flaske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
[se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml ferdigblandet mikstur inneholder 40 mg flukonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon.
1 flaske – 35 ml ferdigblandet mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk etter tilberedning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Eventuell gjenværende mikstur skal kastes 28 dager etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Pulver til mikstur, suspensjon (60 ml flaske): Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar flasken godt lukket.

Ferdigblandet mikstur: Oppbevares ved høyst 30° C, skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 40 mg/ml
[Fylles ut nasjonalt]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKEETIKETT (40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon – 60 ml flaske)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
[se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml ferdigblandet mikstur inneholder 40 mg flukonazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sukrose.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, suspensjon.
1 flaske – 35 ml ferdigblandet mikstur

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk etter tilberedning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Eventuell gjenværende mikstur skal kastes 28 dager etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

(Pulver til mikstur, suspensjon): Oppbevares ved høyst 25° C.
Oppbevar flasken godt lukket.

Ferdigblandet mikstur: Oppbevares ved høyst 30° C, skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG (I.V. - 30, 50, 100 eller 250 ml hetteglass, 100 og 200 ml PVC-posere)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 2 mg flukonazol.

25 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 50 mg flukonazol
50 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg flukonazol
100 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 200 mg flukonazol
200 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 400 mg flukonazol

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass – 25 ml oppløsning
1 hetteglass – 50 ml oppløsning
1 hetteglass – 100 ml oppløsning
1 hetteglass – 200 ml oppløsning
5, 10, 20 PVC posere – 100 ml oppløsning
5, 10, 20 PVC posere – 200 ml oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

(Hetteglass): Skal ikke fryses.

(PVC-poser): Oppbevares ved høyst 30° C. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE for 50, 100 eller ETIKETT (I.V. – 50, 100 eller 250 ml hetteglass, 100 og 200 ml PVC poser)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 2 mg flukonazol.

50 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg flukonazol

100 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 200 mg flukonazol

200 ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 400 mg flukonazol

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker og natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass – 50 ml oppløsning

1 hetteglass – 100 ml oppløsning

1 hetteglass – 200 ml oppløsning

1 PVC pose – 100 ml oppløsning

1 PVC pose – 200 ml oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

(Hetteglass): Skal ikke fryses.

(PVC-poser): Oppbevares ved høyst 30 ° C. Skal ikke fryses.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Fylles ut nasjonalt]

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

[Fylles ut nasjonalt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT (I.V. - 30 ml hetteglass)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Flukonazol

Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

25 ml oppløsning

6. ANNET

PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg kapsel, hard
[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

flukonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Diflucan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Diflucan
3. Hvordan du bruker Diflucan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diflucan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA DIFLUCAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på pakningen.

Diflucan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”antimykotika”. Virkestoffet er flukonazol.

Diflucan brukes av voksne til behandling av soppinfeksjoner. Den vanligste årsaken til soppinfeksjoner er en gjærsopp som kalles *Candida*.

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle genital soppinfeksjon, infeksjon i skjeden eller penis.

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk ikke Diflucan

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor flukonazol eller andre legemidler du får til behandling av soppinfeksjoner, eller overfor et av de andre innholdsstoffene i Diflucan. Symptomene kan inkludere kløe, rødfarging av huden eller pusteproblemer
- dersom du bruker astemizol eller terfenadin (antihistamin mot allergi)
- dersom du bruker cisaprid (mot sure oppstøt fra magen).
- dersom du bruker pimozid (mot psykiske lidelser).
- dersom du bruker kinidin (mot hjerterytmeproblemer).
- dersom du bruker erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner)

Vis forsiktighet ved bruk av Diflucan

Informér legen din dersom du:

- har lever- eller nyreproblemer
- har en hjertesykdom, inkludert hjerterytmeproblemer
- har unormale verdier av kalium, kalsium eller magnesium i blodet
- utvikler alvorlige hudreaksjoner (kløe, rødhet i huden eller pustevansker).

Barn

Selv om dette legemidlet er for voksne kan det brukes av ungdom (fra 12 til 17 år) dersom behandling er viktig, og det ikke finnes noe passende alternativ. Legemiddelet bør tas på samme måte som for voksne.

Bruk av andre legemidler sammen med Diflucan

Ta kontakt med lege **umiddelbart** dersom du bruker astemizol, terfenadine (et antihistamin til behandling av allergier) eller cisaprid (brukes mot urolig mage) eller pimozid (brukes til behandling av mentale sykdommer) eller kinidin (brukes til behandling av hjerterytmeforstyrrelser) eller erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner) ettersom disse ikke skal tas samtidig med Diflucan. (se avsnittet "Bruk ikke Diflucan".)

Noen legemidler kan interagere med Diflucan.

Forsikre deg om at legen din er informert dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika mot infeksjoner)
- alfentanil, fentanyl (smertestillende midler)
- amitriptylin, nortriptylin (antidepressiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- warfarin (eller lignende legemidler) som virker blodfortynnende og forebygger blodpropp
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende legemidler) som brukes som sovemedisin eller mot angst
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin og losartan (mot hypertensjon – høyt blodtrykk)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (mot avstøting av transplanterte organer)
- cyklofosfamid, vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin eller liknende legemidler) til behandling av kreft
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin og liknende legemidler) for reduksjon av høyt kolesterolnivå
- metadon (smertestillende)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs))
- orale prevensjonsmidler
- prednison (steroid)
- zidovudin, også kjent som AZT; sakonavir (brukt hos HIV-smittede pasienter)
- legemidler mot diabetes, slik som klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (for å kontrollere astma)
- vitamin A (næringstilskudd)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Inntak av Diflucan sammen med mat og drikke

Du kan ta medisinen sammen med, eller utenom et måltid.

Graviditet og amming

Informér legen din dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller ammer. Du bør ikke ta Diflucan mens du er gravid eller ammer, med mindre legen din har bestemt det.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller kramper kan forekomme.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Diflucan

Dette legemidlet inneholder en liten mengde laktose (melkesukker). Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. HVORDAN DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk alltid Diflucan slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Kapselen svelges hel med et glass vann.

Voksne

150 mg som en enkeltdose

Leger kan av og til forskrive andre doser enn de som er angitt. Du skal alltid ta medisinen på den måten legen har sagt. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker.

Eldre

Vanlig voksendose skal gis.

Paienter med nyreproblemer

Vanlig voksendose skal gis.

Hvor raskt vil behandlingen begynne å virke?

Vaginal soppinfeksjon

Din tilstand bør forbedre seg i løpet av noen få dager - noen kvinner merker en forbedring etter en dag. Hvis tilstanden din ikke forbedrer seg i løpet av noen få dager bør du gå tilbake til legen din.

Soppinfeksjon på penis

Din tilstand bør forbedre seg i løpet av noen få dager, men det kan ta opptil en uke. Hvis tilstanden ikke har forbedret seg etter en uke, bør du gå tilbake til legen din.

Dersom du tar for mye av Diflucan

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemidlet ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Dersom du tar for mye Diflucan kan du føle deg uvel. Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart. Symptomene på en mulig overdose kan inkludere å høre, se, føle og tenke ting som ikke er virkelig (hallusinasjoner og paranoid atferd). Symptomatisk behandling (med støttende tiltak og mageskylling ved behov) kan være hensiktsmessig.

Dersom du har glemt å ta Diflucan

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du glemmer å ta en dose skal du ta den med en gang du husker det. Dersom det nærmer seg tidspunktet for neste dose skal du ikke ta den glemte dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Diflucan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen få mennesker utvikler **allergiske reaksjoner**, men alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende symptomene.

- plutselig gisping, pustevansker eller tetthet i brystet
- hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper
- kløe over hele kroppen, rødfarget hud eller kløende, røde flekker
- hudutslett
- alvorlige hudreaksjoner slik som et utslett som gir blemmer (dette kan påvirke munn og tunge)

Diflucan kan påvirke leveren din. Tegn på leverproblemer er:

- tretthet
- tap av matlyst
- oppkast
- gulhet i hud eller i det hvite i øynene dine (gulsott)

Dersom noe av dette oppstår, slutt å ta Diflucan og **ta kontakt med lege umiddelbart**.

Andre bivirkninger:

Hvis noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, vennligst informer lege eller apotek.

Vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 100 pasienter er:

- hodepine
- magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
- endringer i leverfunksjonsverdier
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 1000 pasienter:

- Reduksjon i antall røde blodceller, kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller åndenød
- nedsatt appetitt
- søvnløshet, døsighet
- anfall, svimmelhet, følelsen av å rotere, kribling, prikking eller nummenhet, endret smakssans
- fordøyelsesproblemer, luft i magen, munntørrehet
- muskelsmerter
- leverskade og gulfarget hud og øyne (gulsott)
- blemmer (elveblest), kløe, økt svetting
- tretthet, generell følelse av uvelhet, feber

Sjeldne bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 10 000 pasienter:

- lavere nivå enn normalt av hvite blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner og blodceller som hjelper til å stoppe blødninger

- rød eller fiolett misfarging av huden, som kan skyldes lavt blodplatetall eller andre forandringer i blodceller
- forandringer i blodsammensetningen (høye blodnivåer av kolesterol, fettstoffer)
- lavt nivå av kalium i blodet
- skjelvinger
- unormalt elektrokardiogram (EKG), forandringer i hjerterytme
- leversvikt
- allergiske reaksjoner (av og til alvorlige), inkludert utbredt blemmedannende utslett og hudavskalling, alvorlige hudreaksjoner, hevelse i lepper eller ansikt
- håravfall

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER DIFLUCAN

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Diflucan etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.

Oppbevares ved høyst 30° C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Diflucan

- Virkestoff er flukonazol.
- Hver harde kapsel inneholder flukonazol 150 mg
- Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: laktosemonohydrat, maisstivelse, vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat og natriumlaurylsulfat.

Sammensetning kapselskall: Gelatin, titandioksid (E171) og patentblått (E131)

Trykksverte: skjellakk, svart jernoksid, N-butylalkohol, dehydrert alkohol, renset vann, propylenglykol, industriell rødsprit, isopropanol, konsentrert ammoniakkløsning, kaliumhydroksid

Hvordan Diflucan ser ut og innholdet i pakningen

- Diflucan 150 mg harde kapsler har en turkis hoveddel og en turkis hette. De er påtrykt "FLU-150" og "Pfizer" med sort blekk.
- Diflucan finnes i blisterpakning som inneholder én kapsel.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette legemidlet er godkjent i medlemslandene i EØS under følgende navn:

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {medlemsland/myndighet}:

[Fylles ut nasjonalt]

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 150 mg kapsler
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 200 mg kapsler

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]
flukonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Diflucan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Diflucan
3. Hvordan du bruker Diflucan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diflucan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA DIFLUCAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på pakningen.

Diflucan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”antimykotika”. Virkestoffet er flukonazol.

Diflucan brukes til behandling av soppinfeksjoner og kan også brukes for å forhindre at du får en soppinfeksjon. Den vanligste årsaken til soppinfeksjoner er en gjærsopp som kalles *Candida*.

Voksne

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen
- Coccidioidomykose – en sykdom i lunger og bronkier
- Infeksjoner forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (for eksempel hjerte eller lunger) eller urinveiene.
- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.
- Sopp i kjønnsorganer - infeksjon i skjeden eller på penis.
- Hudinfeksjoner – for eksempel fotsopp, ringorm, soppinfeksjon i skrittet, neglinfeksjon.

Du kan også få Diflucan for å:

- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt
- forhindre at du får tilbakefall av sopp i slimhinnene
- redusere tilbakefall av sopp i skjeden
- forhindre at du får en *Candida*-infeksjon (dersom immunforsvaret ditt er nedsatt eller ikke virker som det skal).

Barn og ungdom (0 til 17 år)

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen
- Infeksjon forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (f.eks hjerte eller lunger) eller urinveier.
- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen

Du kan også bli gitt Diflucan for å

- forhindre at du får en infeksjon forårsaket av *Candida* (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt, og ikke virker som det skal).
- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk ikke Diflucan

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor flukonazol eller andre legemidler du får til behandling av soppinfeksjoner, eller overfor et av de andre innholdsstoffene i Diflucan. Symptomene kan inkludere kløe, rødfarging av huden eller pusteproblemer
- dersom du bruker astemizol eller terfenadin (antihistamin mot allergi)
- dersom du bruker cisaprid (mot sure oppstøt fra magen).
- dersom du bruker pimoizid (mot psykiske lidelser).
- dersom du bruker kinidin (mot hjerterytme problemer).
- dersom du bruker erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner)

Vis forsiktighet ved bruk av Diflucan

Informér legen din dersom du:

- har lever- eller nyreproblemer
- har en hjertesykdom, inkludert hjerterytme problemer
- har unormale verdier av kalium, kalsium eller magnesium i blodet
- utvikler alvorlige hudreaksjoner (kløe, rødhet i huden eller pustevansker).

Bruk av andre legemidler sammen med Diflucan

Ta kontakt med lege **umiddelbart** dersom du bruker astemizol, terfenadine (et antihistamin til behandling av allergier) eller cisaprid (brukes mot urolig mage) eller pimoizid (brukes til behandling av mentale sykdommer) eller kinidin (brukes til behandling av hjerterytme forstyrrelser) eller erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner) ettersom disse ikke skal tas samtidig med Diflucan. (se avsnittet "Bruk ikke Diflucan".)

Noen legemidler kan interagere med Diflucan. Forsikre deg om at legen din er informert dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika mot infeksjoner)
- alfentanil, fentanyl (smertestillende midler)
- amitriptylin, nortriptylin (antidepressiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- warfarin (eller lignende legemidler) som virker blodfortynnende og forebygger blodpropp
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende legemidler) som brukes som sovemedisin eller mot angst
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin og losartan (mot hypertensjon – høyt blodtrykk)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (mot avstøting av transplanterte organer)
- cyklofosfamid, vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin eller liknende legemidler) til behandling av kreft
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (astorvastatin, simvastatin, fluvastatin og liknende legemidler) for reduksjon av høyt kolesterolnivå

- metadon (smertestillende)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs))
- orale prevensjonsmidler
- prednison (steroid)
- zidovudin, også kjent som AZT; sakinavir (brukt hos HIV-smittede pasienter)
- legemidler mot diabetes, slik som klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (for å kontrollere astma)
- vitamin A (næringstilskudd)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Inntak av Diflucan sammen med mat og drikke

Du kan ta medisinen sammen med, eller utenom et måltid.

Graviditet og amming

Informer legen din dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller ammer. Du bør ikke ta Diflucan mens du er gravid eller ammer, med mindre legen din har bestemt det.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller kramper kan forekomme.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Diflucan

Dette legemidlet inneholder en liten mengde laktose (melkesukker). Hvis du har blitt fortalt av legen din at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. HVORDAN DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk alltid Diflucan slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Kapslene svelges hele med et glass vann. Det er best å ta kapslene til samme tid hver dag. De vanlige dosene for dette legemidlet ved de forskjellige infeksjonene er som følger:

Voksne

Tilstand	Dose
For behandling av kryptokokkmeningitt	400 mg første dag, deretter 200 mg til 400 mg én gang daglig i 6 til 8 uker, eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt	200 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe

For behandling av coccidioidomykose	200 mg til 400 mg én gang daglig i fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For behandling av indre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	800 mg første dag, deretter 400 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe
For behandling av sopp i slimhinnene - infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.	200 mg til 400 mg første dag, og deretter 100 mg til 200 mg til du får beskjed om å stoppe
For behandling av sopp i slimhinnene – dosen er avhengig av hvor infeksjonen er	50 mg til 400 mg én gang daglig i 7 til 30 dager til du får beskjed om å stoppe
For å hindre tilbakefall av soppinfeksjoner i slimhinnene innvendig i munn og hals	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger per uke så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon
For behandling av soppinfeksjon på kjønnsorganene (genital sopp)	150 mg som en enkeltdose
For å forhindre tilbakefall av soppinfeksjon i skjeden	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4 og 7), og deretter en gang i uken så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon
For behandling av soppinfeksjoner i hud og negler	Avhengig av hvor infeksjon er: 50 mg daglig, 150 mg én gang per uke, eller 300 mg til 400 mg én gang per uke i 1 til 4 uker (opptil 6 uker ved fotsopp, ved behandling av infiserte negler inntil den smittede neglen er skiftet ut)
For å forhindre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i> (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt og ikke virker som det skal)	200 mg til 400 mg én gang daglig så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon

Ungdom fra 12 opptil 17 år

Følg doseanvisningen fra legen (enten voksen- eller barnedose).

Barn opptil 11 år

Maksimal dose til barn er 400 mg/dag.

Dosen beregnes ut i fra barnets vekt i kg.

Tilstand	Daglig dose
Soppinfeksjon i slimhinner og hals forårsaket av <i>Candida</i> – dose og varighet er avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, samt hvor infeksjonen er	3 mg/kg kroppsvekt (6 mg/kg kroppsvekt kan gis første dag)
Kryptokokkhjernebetennelse eller indre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	6 til 12 mg/kg kroppsvekt
For å forhindre at barn får Candida-infeksjoner (dersom immunsystemet deres ikke virker som det skal)	3 til 12 mg/kg kroppsvekt

Bruk hos barn fra 0 til 4 uker

Bruk hos barn fra 3 til 4 uker:

Samme dose som over, men gitt annenhver dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 48. time.

Bruk hos barn yngre enn 2 uker:

Samme dose som over, men gitt hver 3. dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 72. time.

Leger kan av og til foreskrive andre doser enn de som er angitt. Du skal alltid ta medisinen på den måten legen har sagt. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker.

Eldre

Vanlig voksendose skal gis med mindre du har nyreproblemer.

Patienter med nyreproblemer

Legen din kan endre dosen, avhengig av din nyrefunksjon.

Dersom du tar for mye av Diflucan

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemidlet ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Dersom du tar for mye Diflucan kan du føle deg uvel. Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart. Symptomene på en mulig overdose kan inkludere å høre, se, føle og tenke ting som ikke er virkelig (hallusinasjoner og paranoid atferd). Symptomatisk behandling (med støttende tiltak og mageskylling ved behov) kan være hensiktsmessig.

Dersom du har glemt å ta Diflucan

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du glemmer å ta en dose skal du ta den med en gang du husker det. Dersom det nærmer seg tidspunktet for neste dose skal du ikke ta den glemte dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Diflucan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen få mennesker utvikler **allergiske reaksjoner**, men alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende symptomene.

- plutselig gispning, pustevansker eller tetthet i brystet
- hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper
- kløe over hele kroppen, rødfarget hud eller kløende, røde flekker
- hudutslett
- alvorlige hudreaksjoner slik som et utslett som gir blemmer (dette kan påvirke munn og tunge)

Diflucan kan påvirke leveren din. Tegn på leverproblemer er:

- tretthet
- tap av matlyst
- oppkast
- gulhet i hud eller i det hvite i øynene dine (gulsott)

Dersom noe av dette oppstår, slutt å ta Diflucan og **ta kontakt med lege umiddelbart**.

Andre bivirkninger

Hvis noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, vennligst informer lege eller apotek.

Vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 100 pasienter er:

- hodepine
- magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
- endringer i leverfunksjonsverdier
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 1000 pasienter:

- Reduksjon i antall røde blodceller, kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller åndenød
- nedsatt appetitt
- søvnløshet, døsighet
- anfall, svimmelhet, kribling, prikking eller nummenhet, endret smakssans
- fordøyelsesproblemer, luft i magen, munntørrehet
- muskelsmerter
- leverskade og gulfarget hud og øyne (gulsott)
- blemmer (elveblest), kløe, økt svetting
- tretthet, generell følelse av uvelhet, feber

Sjeldne bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 10 000 pasienter:

- lavere nivå enn normalt av hvite blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner og blodceller som hjelper til å stoppe blødninger
- rød eller fiolett misfarging av huden, som kan skyldes lavt blodplatetall eller andre forandringer i blodceller
- forandringer i blodsammensetningen (høye blodnivåer av kolesterol, fettstoffer)
- lavt nivå av kalium i blodet
- skjelvinger
- unormalt elektrokardiogram (EKG), forandringer i hjerterytme
- leversvikt
- allergiske reaksjoner (av og til alvorlige), inkludert utbredt utslett og hudavskalling, alvorlige hudreaksjoner, hevelse i lepper eller ansikt
- håravfall

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER DIFLUCAN

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Diflucan etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.
- Oppbevares ved høyst 30°C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Diflucan

- Virkestoff er flukonazol.
- Hver harde kapsel inneholder 50 mg, 100 mg, 150 mg eller 200 mg flukonazol.
- Andre innholdsstoffer er:

Kapselinnhold: laktosemonohydrat, maisstivelse, vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat og natriumlaurylsulfat.

Sammensetning kapselskall:

50 mg hard kapsel: Gelatin, titandioksid (E171) og patentblått (E131)

100 mg hard kapsel: Gelatin, titandioksid (E171), erytrosin (E127) og patentblått (E131)

150 mg hard kapsel: Gelatin, titandioksid (E171) og patentblått (E131)

200 mg hard kapsel: Gelatin, titandioksid (E171), erytrosin (E127) og indigokarmin (E132)

Trykksverte: skjellakk, svart jernoksid, N-butyl alkohol, dehydrert alkohol, rensset vann, propylenglykol, industriell rødsprit, isopropanol, konsentrert ammoniakkløsning, kaliumhydroksid

Hvordan Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg harde kapsler ser ut og innholdet i pakningen

- Diflucan 50 mg harde kapsler har en hvit hoveddel og en turkis hette. De har "Pfizer" og koden "FLU- 50" påtrykt med sort blekk.
- Diflucan 100 mg harde kapsler har en hvit hoveddel og en blå hette. De har "Pfizer" og koden "FLU-100" påtrykt med sort blekk.
- Diflucan 150 mg harde kapsler har en turkis hoveddel og en turkis hette. De har "Pfizer" og koden "FLU-150" påtrykt med sort blekk.
- Diflucan 200 mg harde kapsler har en hvit hoveddel og en fiolett hette. De har "Pfizer" og koden "FLU-200" påtrykt med sort blekk.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg og 200 mg finnes i pakker på 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 eller 500 harde kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette legemidlet er godkjent i medlemslandene i EØS under følgende navn:

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {medlemsland/myndighet}:

[Fylles ut nasjonalt]

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 5 mg/ml mikstur, oppløsning

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]
flukonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Diflucan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Diflucan
3. Hvordan du bruker Diflucan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diflucan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA DIFLUCAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på pakningen.

Diflucan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”antimykotika”. Virkestoffet er flukonazol.

Diflucan brukes til behandling av soppinfeksjoner og kan også brukes for å forhindre at du får en soppinfeksjon. Den vanligste årsaken til soppinfeksjoner er en gjærsopp som kalles *Candida*.

Voksne

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen
- Coccidioidomycose – en sykdom i lunger og bronkier
- Infeksjoner forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (for eksempel hjerte eller lunger) eller urinveiene.
- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.
- Sopp i kjønnsorganer - infeksjon i skjeden eller på penis.
- Hudinfeksjoner – for eksempel fotsopp, ringorm, soppinfeksjon i skrittet, neglinfeksjon.

Du kan også få Diflucan for å:

- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt
- forhindre at du får tilbakefall av sopp i slimhinnene
- redusere tilbakefall av sopp i skjeden
- forhindre at du får en *Candida*-infeksjon (dersom immunforsvaret ditt er nedsatt eller ikke virker som det skal).
-

Barn og ungdom (0 til 17 år)

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen,

- Infeksjon forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (f.eks hjerte eller lunger) eller urinveier.
- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen

Du kan også bli gitt Diflucan for å

- forhindre at du får en infeksjon forårsaket av *Candida* (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt, og ikke virker som det skal).
- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk ikke Diflucan

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor flukonazol eller andre legemidler du får til behandling av soppinfeksjoner, eller overfor et av de andre innholdsstoffene i Diflucan. Symptomene kan inkludere kløe, rødfarging av huden eller pusteproblemer
- dersom du bruker astemizol eller terfenadin (antihistamin mot allergi)
- dersom du bruker cisaprid (mot sure oppstøt fra magen)
- dersom du bruker pimoizid (mot psykiske lidelser)
- dersom du bruker kinidin (mot hjerterytmeproblemer)
- dersom du bruker erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner)

Vis forsiktighet ved bruk av Diflucan

Informér legen din dersom du:

- har lever- eller nyreproblemer
- har en hjertesykdom, inkludert hjerterytmeproblemer
- har unormale verdier av kalium, kalsium eller magnesium i blodet
- utvikler alvorlige hudreaksjoner (kløe, rødhet i huden eller pustevansker).

Bruk av andre legemidler sammen med Diflucan

Ta kontakt med lege **umiddelbart** dersom du bruker astemizol, terfenadine (et antihistamin til behandling av allergier) eller cisaprid (brukes mot urolig mage) eller pimoizid (brukes til behandling av mentale sykdommer) eller kinidin (brukes til behandling av hjerterytmeforstyrrelser) eller erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner) ettersom disse ikke skal tas samtidig med Diflucan. (se avsnittet "Bruk ikke Diflucan".)

Noen legemidler kan interagere med Diflucan. Forsikre deg om at legen din er informert dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika mot infeksjoner)
- alfentanil, fentanyl (smertestillende midler)
- amitriptylin, nortriptylin (antidepressiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- warfarin (eller lignende legemidler) som virker blodfortynnende og forebygger blodpropp
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende legemidler) som brukes som sovemedisin eller mot angst
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin og losartan (mot hypertensjon – høyt blodtrykk)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (mot avstøting av transplanterte organer)
- cyklofosfamid, vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin eller liknende legemidler) til behandling av kreft
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (astorvastatin, simvastatin, fluvastatin og liknende legemidler) for reduksjon av høyt kolesterolnivå
- metadon (smertestillende)

- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs))
- orale prevensjonsmidler
- prednison (steroid)
- zidovudin, også kjent som AZT; sakinavir (brukt hos HIV-smittede pasienter)
- legemidler mot diabetes, slik som klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (for å kontrollere astma)
- vitamin A (næringstilskudd)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Inntak av Diflucan sammen med mat og drikke

Du kan ta medisinen sammen med, eller utenom et måltid.

Graviditet og amming

Informer legen din dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller ammer. Du bør ikke ta Diflucan mens du er gravid eller ammer, med mindre legen din har bestemt det.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller kramper kan forekomme.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Diflucan

Diflucan inneholder sukrose (sukker).

- dersom du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.
- Doser på 10 ml inneholder 1,3 g sukker. Dette må tas hensyn til dersom du har diabetes.
- Kan være skadelig for tennene dersom det brukes i perioder på mer enn 2 uker.

Diflucan inneholder også glyserol. Glyserol kan gi hodepine, urolig mage og diaré.

3. HVORDAN DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk alltid Diflucan slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Det er best å ta medisinen til samme tid hver dag.

De vanligste dosene av dette legemidlet for ulike infeksjoner er nedenfor.

Voksne

Tilstand	Dose
For behandling av kryptokokkmeningitt	400 mg første dag, deretter 200 mg til 400 mg én gang daglig i 6 til 8 uker, eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt	200 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe

For behandling av coccidioidomykose	200 mg til 400 mg én gang daglig i fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For behandling av indre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	800 mg første dag, deretter 400 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe
For behandling av sopp i slimhinnene - infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.	200 mg til 400 mg første dag, og deretter 100 mg til 200 mg til du får beskjed om å stoppe
For behandling av sopp i slimhinnene – dosen er avhengig av hvor infeksjonen er	50 mg til 400 mg én gang daglig i 7 til 30 dager til du får beskjed om å stoppe
For å hindre tilbakefall av soppinfeksjoner i slimhinnene innvendig i munn og hals	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger per uke så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon
For behandling av soppinfeksjon på kjønnsorganene (genital sopp)	150 mg som en enkeltdose
For å forhindre tilbakefall av soppinfeksjon i skjeden	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4 og 7), og deretter en gang i uken så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon
For behandling av soppinfeksjoner i hud og negler	Avhengig av hvor infeksjon er: 50 mg daglig, 150 mg én gang per uke, eller 300 mg til 400 mg én gang per uke i 1 til 4 uker (opptil 6 uker ved fotsopp, ved behandling av infiserte negler inntil den smittede neglen er skiftet ut)
For å forhindre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i> (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt og ikke virker som det skal)	200 mg til 400 mg én gang daglig så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon

Ungdom fra 12 opptil 17 år

Følg doseanvisningen fra legen (enten voksen- eller barnedose).

Barn opptil 11 år

Maksimal dose til barn er 400 mg/dag.

Dosen beregnes ut i fra barnets vekt i kg.

Tilstand	Daglig dose
Soppinfeksjon i slimhinner og hals forårsaket av <i>Candida</i> – dose og varighet er avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, samt hvor infeksjonen er	3 mg/kg kroppsvekt (6 mg/kg kroppsvekt kan gis første dag)
Kryptokokkhjernebetennelse eller indre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	6 mg til 12 mg/kg kroppsvekt
For å forhindre at barn får <i>Candida</i> -infeksjoner (dersom immunsystemet deres ikke virker som det skal)	3 mg til 12 mg/kg kroppsvekt

Bruk hos barn fra 0 til 4 uker

Bruk hos barn fra 3 til 4 uker:

Samme dose som over, men gitt annenhver dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 48. time.

Bruk hos barn yngre enn 2 uker:

Samme dose som over, men gitt hver 3. dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 72. time.

Leger kan av og til forskrive andre doser enn de som er angitt. Du skal alltid ta medisinen på den måten legen har sagt. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker.

Eldre

Vanlig voksendose skal gis med mindre du har nyreproblemer.

Paienter med nyreproblemer

Legen din kan endre dosen, avhengig av din nyrefunksjon.

Dersom du tar for mye av Diflucan

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemidlet ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Dersom du tar for mye Diflucan kan du føle deg uvel. Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart. Symptomene på en mulig overdose kan inkludere å høre, se, føle og tenke ting som ikke er virkelig (hallusinasjoner og paranoid atferd). Symptomatisk behandling (med støttende tiltak og mageskylling ved behov) kan være hensiktsmessig.

Dersom du har glemt å ta Diflucan

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du glemmer å ta en dose skal du ta den med en gang du husker det. Dersom det nærmer seg tidspunktet for neste dose skal du ikke ta den glemte dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Diflucan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen få mennesker utvikler **allergiske reaksjoner**, men alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende symptomene.

- plutselig gispning, pustevansker eller tetthet i brystet
- hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper
- kløe over hele kroppen, rødfarget hud eller kløende, røde flekker
- hudutslett
- alvorlige hudreaksjoner slik som et utslett som gir blemmer (dette kan påvirke munn og tunge)

Diflucan kan påvirke leveren din. Tegn på leverproblemer er:

- tretthet
- tap av matlyst
- oppkast
- gulhet i hud eller i det hvite i øynene dine (gulsott)

Dersom noe av dette oppstår, slutt å ta Diflucan og **ta kontakt med lege umiddelbart**.

Andre bivirkninger

Hvis noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, vennligst informer lege eller apotek.

Vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 100 pasienter er:

- hodepine
- magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
- endringer i leverfunksjonsverdier
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 1000 pasienter:

- Reduksjon i antall røde blodceller, kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller åndenød
- nedsatt appetitt
- søvnløshet, døsighet
- anfall, svimmelhet, kribling, prikking eller nummenhet, endret smakssans
- fordøyelsesproblemer, luft i magen, munntørrehet
- muskelsmerter
- leverskade og gulfarget hud og øyne (gulsott)
- blemmer (elveblest), kløe, økt svetting
- tretthet, generell følelse av uvelhet, feber

Sjeldne bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 10 000 pasienter:

- lavere nivå enn normalt av hvite blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner og blodceller som hjelper til å stoppe blødninger
- rød eller fiolett misfarging av huden, som kan skyldes lavt blodplatetall eller andre forandringer i blodceller
- forandringer i blodsammensetningen (høye blodnivåer av kolesterol, fettstoffer)
- lavt nivå av kalium i blodet,
- skjelvinger
- unormalt elektrokardiogram (EKG), forandringer i hjerterytme
- leversvikt
- allergiske reaksjoner (av og til alvorlige), inkludert utbredt utslett og hudavskalling, alvorlige hudreaksjoner, hevelse i lepper eller ansikt
- håravfall

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER DIFLUCAN

- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Diflucan etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.
- Etter åpning kan Diflucan brukes i maksimalt 30 dager.
- Ikke bruk dette legemidlet dersom du oppdager tegn på forringelse som uvanlig lukt, misfarging av produktet, synlige partikler eller krystallisering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Diflucan

- Virkestoff er flukonazol.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, glyserol 85 %, rensset vann, sitronsyremonohydrat, natriumsitrat og kirsebærsmak

Hvordan Diflucan ser ut og innholdet i pakningen

Diflucan er en klar, fargeløs til svak gul oppløsning med en viskositet som er høyere enn vann. Den finnes i gulbrune glassflasker med skrukork, som inneholder 750 mg flukonazol. Pakningsstørrelsen er 150 ml.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette legemidlet er godkjent i medlemslandene i EØS under følgende navn:

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {medlemsland/myndighet}:
[Fylles ut nasjonalt]

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon
Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]
flukonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Diflucan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Diflucan
3. Hvordan du bruker Diflucan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diflucan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA DIFLUCAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på pakningen.

Diflucan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”antimykotika”. Virkestoffet er flukonazol.

Diflucan brukes til behandling av soppinfeksjoner og kan også brukes for å forhindre at du får en soppinfeksjon. Den vanligste årsaken til soppinfeksjoner er en gjærsopp som kalles *Candida*.

Voksne

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen
- Coccidioidomykose – en sykdom i lunger og bronkier
- Infeksjoner forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (for eksempel hjerte eller lunger) eller urinveiene.
- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.
- Sopp i kjønnsorganer - infeksjon i skjeden eller på penis.
- Hudinfeksjoner – for eksempel fotsopp, ringorm, soppinfeksjon i skrittet, neglinfeksjon.

Du kan også få Diflucan for å:

- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt
- forhindre at du får tilbakefall av sopp i slimhinnene
- redusere tilbakefall av sopp i skjeden
- forhindre at du får en *Candida*-infeksjon (dersom immunforsvaret ditt er nedsatt eller ikke virker som det skal).

Barn og ungdom (0 til 17 år)

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen

- Infeksjon forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (f.eks hjerte eller lunger) eller urinveier.
- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen

Du kan også bli gitt Diflucan for å

- forhindre at du får en infeksjon forårsaket av *Candida* (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt, og ikke virker som det skal).
- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk ikke Diflucan

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor flukonazol eller andre legemidler du får til behandling av soppinfeksjoner, eller overfor et av de andre innholdsstoffene i Diflucan. Symptomene kan inkludere kløe, rødfarging av huden eller pusteproblemer
- dersom du bruker astemizol eller terfenadin (antihistamin mot allergi)
- dersom du bruker cisaprid (mot sure oppstøt fra magen)
- dersom du bruker pimoizid (mot psykiske lidelser)
- dersom du bruker kinidin (mot hjerterytmeproblemer)
- Dersom du bruker erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner)

Vis forsiktighet ved bruk av Diflucan

Informér legen din dersom du:

- har lever- eller nyreproblemer
- har en hjertesykdom, inkludert hjerterytmeproblemer
- har unormale verdier av kalium, kalsium eller magnesium i blodet
- utvikler alvorlige hudreaksjoner (kløe, rødhet i huden eller pustevansker).

Bruk av andre legemidler sammen med Diflucan

Ta kontakt med lege **umiddelbart** dersom du bruker astemizol, terfenadine (et antihistamin til behandling av allergier) eller cisaprid (brukes mot urolig mage) eller pimoizid (brukes til behandling av mentale sykdommer) eller kinidin (brukes til behandling av hjerterytmeforstyrrelser) eller erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner) ettersom disse ikke skal tas samtidig med Diflucan. (se avsnittet "Bruk ikke Diflucan".)

Noen legemidler kan interagere med Diflucan. Forsikre deg om at legen din er informert dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika mot infeksjoner)
- alfentanil, fentanyl (smertestillende midler)
- amitriptylin, nortriptylin (antidepressiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- warfarin (eller lignende legemidler) som virker blodfortynnende og forebygger blodpropp
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende legemidler) som brukes som sovemedisin eller mot angst
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin og losartan (mot hypertensjon – høyt blodtrykk)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (mot avstøting av transplanterte organer)
- cyklofosfamid, vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin eller liknende legemidler) til behandling av kreft
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin og likende legemidler) for reduksjon av høyt kolesterolnivå
- metadon (smertestillende)

- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs))
- orale prevensjonsmidler
- prednison (steroid)
- zidovudin, også kjent som AZT; sakinavir (brukt hos HIV-smittede pasienter)
- legemidler mot diabetes, slik som klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (for å kontrollere astma)
- vitamin A (næringstilskudd)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Inntak av Diflucan sammen med mat og drikke

Du kan ta medisinen sammen med, eller utenom et måltid.

Graviditet og amming

Informer legen din dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller ammer. Du bør ikke ta Diflucan mens du er gravid eller ammer, med mindre legen din har bestemt det.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller kramper kan forekomme.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Diflucan

Diflucan inneholder sukrose (sukker).

- dersom du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- Doser på 10 ml inneholder 5,6 g eller mer sukker. Dette må tas hensyn til dersom du har diabetes.
- Kan være skadelig for tennene dersom det brukes i perioder på mer enn 2 uker.

3. HVORDAN DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk alltid Diflucan slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Det er best å ta medisinen til samme tid hver dag.

De vanligste dosene av dette legemidlet for ulike infeksjoner er nedenfor.

Voksne

Tilstand	Dose
For behandling av kryptokokkmeningitt	400 mg første dag, deretter 200 mg til 400 mg én gang daglig i 6 til 8 uker, eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt	200 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe

For behandling av coccidioidomykose	200 mg til 400 mg én gang daglig i fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For behandling av indre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	800 mg første dag, deretter 400 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe
For behandling av sopp i slimhinnene - infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.	200 mg til 400 mg første dag, og deretter 100 mg til 200 mg til du får beskjed om å stoppe
For behandling av sopp i slimhinnene – dosen er avhengig av hvor infeksjonen er	50 mg til 400 mg én gang daglig i 7 til 30 dager til du får beskjed om å stoppe
For å hindre tilbakefall av soppinfeksjoner i slimhinnene innvendig i munn og hals	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger per uke så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon
For behandling av soppinfeksjon på kjønnsorganene (genital sopp)	150 mg som en enkeltdose
For å forhindre tilbakefall av soppinfeksjon i skjeden	150 mg hver tredje dag, totalt 3 doser (dag 1, 4 og 7), og deretter en gang i uken så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon
For behandling av soppinfeksjoner i hud og negler	Avhengig av hvor infeksjon er: 50 mg daglig, 150 mg én gang per uke, eller 300 mg til 400 mg én gang per uke i 1 til 4 uker (opptil 6 uker ved fotsopp, ved behandling av infiserte negler inntil den smittede neglen er skiftet ut)
For å forhindre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i> (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt og ikke virker som det skal)	200 mg til 400 mg én gang daglig så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon

Ungdom fra 12 opptil 17 år

Følg doseanvisningen fra legen (enten voksen- eller barnedose).

Barn opptil 11 år

Maksimal dose til barn er 400 mg/dag.

Dosen beregnes ut i fra barnets vekt i kg.

Tilstand	Daglig dose
Soppinfeksjon i slimhinner og hals forårsaket av <i>Candida</i> – dose og varighet er avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, samt hvor infeksjonen er	3 mg/kg kroppsvekt (6 mg/kg kroppsvekt kan gis første dag)
Kryptokokkhjernehinnebetennelse eller indre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	6 mg til 12 mg/kg kroppsvekt
For å forhindre at barn får <i>Candida</i> -infeksjoner (dersom immunsystemet deres ikke virker som det skal)	3 mg til 12 mg/kg kroppsvekt

Bruk hos barn fra 0 til 4 uker

Bruk hos barn fra 3 til 4 uker:

Samme dose som over, men gitt annenhver dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 48. time.

Bruk hos barn yngre enn 2 uker:

Samme dose som over, men gitt hver 3. dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 72. time.

Leger kan av og til forskrive andre doser enn de som er angitt. Du skal alltid ta medisinen på den måten legen har sagt. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker.

Eldre

Vanlig voksendose skal gis med mindre du har nyreproblemer.

Paienter med nyreproblemer

Legen din kan endre dosen, avhengig av din nyrefunksjon.

Instruksjoner for blanding av mikstur:

Det er anbefalt at farmasøyten din blander Diflucan pulver til mikstur, suspensjon før det gis til deg. Bruksanvisning er med i dette pakningsvedlegget under et avsnitt som er beregnet for helsepersonell.

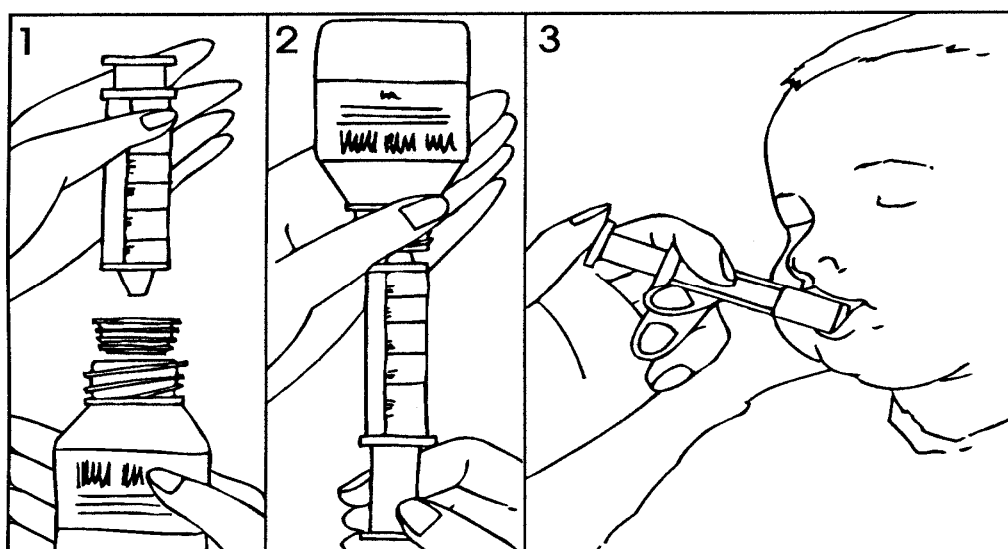
Bruksanvisning:

Rist den lukkede flasken med ferdigblandet mikstur hver gang før bruk.

Instruksjoner for å bruke sprøyten beregnet til barn: (Gjelder bare hvis markedsført i ditt land)

Rist den ferdigblandede miksturen godt.

1. Åpne flasken (sikkerhetskork);
2. Adapteret settes på sprøyten og deretter inn i flaskehalsen (1, 2 - se figur 1);
3. Snu flasken med sprøyten opp ned og trekk ut mengden av mikstur som foreskrevet av lege (figur 2). Målestrekene på sprøyten er vist i ml.
Den daglige maksimale dosen for barn er 400 mg daglig (se pkt. 3 "Hvordan du bruker Diflucan").
4. Fjern sprøyten fra flasken;
5. Til yngre barn kan legemidlet gis direkte i munnen fra sprøyten. Barnet bør være i oppreist stilling under administrasjonen. Sett sprøyten mot innsiden av kinnet og tøm miksturen sakte inn i barnets munn (figur 3). Til eldre barn kan miksturen gis med skje.
6. Skyll sprøyten etter bruk.
7. Lukk flasken med sikkerhetskorken, adapteret vil være igjen på flaskehalsen.



Dersom du tar for mye av Diflucan

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemidlet ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Dersom du tar for mye Diflucan kan du føle deg uvel. Kontakt legen din eller nærmeste legevakt umiddelbart. Symptomene på en mulig overdose kan inkludere å høre, se, føle og tenke ting som ikke er virkelig (hallusinasjoner og paranoid atferd). Symptomatisk behandling (med støttende tiltak og mageskylling ved behov) kan være hensiktsmessig.

Dersom du har glemt å ta Diflucan

Du må ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Dersom du glemmer å ta en dose skal du ta den med en gang du husker det. Dersom det nærmer seg tidspunktet for neste dose skal du ikke ta den glemte dosen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Diflucan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen få mennesker utvikler **allergiske reaksjoner**, men alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende symptomene.

- plutselig gisping, pustevansker eller tetthet i brystet
- hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper
- kløe over hele kroppen, rødfarget hud eller kløende, røde flekker
- hudutslett
- alvorlige hudreaksjoner slik som et utslett som gir blemmer (dette kan påvirke munn og tunge).

Diflucan kan påvirke leveren din. Tegn på leverproblemer er:

- tretthet
- tap av matlyst
- oppkast
- gulhet i hud eller i det hvite i øynene dine (gulsott)

Dersom noe av dette oppstår, slutt å ta Diflucan og **ta kontakt med lege umiddelbart**.

Andre bivirkninger

Hvis noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, vennligst informer lege eller apotek.

Vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 100 pasienter er:

- hodepine
- magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
- endringer i leverfunksjonsverdier
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 1000 pasienter:

- reduksjon i antall røde blodceller, kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller åndenød
- nedsatt appetitt
- søvnløshet, døsighet
- anfall, svimmelhet, kribling, prikking eller nummenhet, endret smakssans
- fordøyelsesproblemer, luft i magen, munntørrehet
- muskelsmerter

- leverskade og gulfarget hud og øyne (gulsott)
- blemmer (elveblest), kløe, økt svetting
- tretthet, generell følelse av uvelhet, feber

Sjeldne bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 10 000 pasienter:

- lavere nivå enn normalt av hvite blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner og blodceller som hjelper til å stoppe blødninger
- rød eller fiolett misfarging av huden, som kan skyldes lavt blodplatetall eller andre forandringer i blodceller
- forandringer i blodsammensetningen (høye blodnivåer av kolesterol, fettstoffer)
- lavt nivå av kalium i blodet
- skjelvinger
- unormalt elektrokardiogram (EKG), forandringer i hjerterytme
- leversvikt
- allergiske reaksjoner (av og til alvorlige), inkludert utbredt utslett og hudavskalling, alvorlige hudreaksjoner, hevelse i lepper eller ansikt
- håravfall

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER DIFLUCAN

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Diflucan etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.
- Pulver til mikstur, suspensjon (60 ml flaske):
- Oppbevar flasken godt lukket. Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Pulver til mikstur, suspensjon (175 ml flaske):
- Pulveret oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevar flasken godt lukket.
- Oppbevar suspensjonen ved høyst 30 °C straks den er tilberedt, skal ikke fryses.
- Holdbarheten til ferdigblandet mikstur er 28 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Diflucan

- Virkestoff er flukonazol.
- Andre innholdsstoffer er sukrose, vannfri kolloidal silika, titandioksid (E 171), xantangummi, natriumsitrat, vannfri sitronsyre, natriumbenzoat og naturlig appelsinsmak (inneholder appelsinolje og maltodekstrin).

Hvordan Diflucan 10 mg/ml og 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon ser ut og innholdet i pakningen

For 60 ml flasken:

- Diflucan 10 mg/ml og 40 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon er et tørt hvitt til "off-white" pulver. Etter at vann er tilsatt pulveret (som beskrevet i vedlegget beregnet til helsepersonell) dannes en suspensjon med appelsinsmak, som inneholder tilsvarende 10 mg eller 40 mg flukonazol per ml.
- I hver flaske gir blandingen av pulver og vann 35 ml suspensjon.

- En 5 ml måleskje og/eller en 5 ml sprøyte med et "press-in" flaskeadapter kan også tilbys for å måle opp riktig dose.

For 175 ml flasken

- Diflucan 10 mg/ml pulver til mikstur, suspensjon er et tørt hvitt til "off-white" pulver. Etter at vann er tilsatt pulveret (som beskrevet i vedlegget beregnet til helsepersonell) dannes en suspensjon med appelsinsmak som inneholder tilsvarende 10 mg flukonazol per ml.
- I hver flaske gir blandingen av pulver og vann 100 ml suspensjon.
- Et målebeger følger også med for å kunne måle opp riktig dose.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette legemidlet er godkjent i medlemslandene i EØS under følgende navn:

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {medlemsland/myndighet}:
[Fylles ut nasjonalt]

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for blanding av mikstur:

Den ferdigblandete miksturen gir en en hvit til "off-white" suspensjon med appelsinsmak etter utblanding.

For 60 ml flasken:

1. Bank lett på flasken for å få løs pulveret.
2. Tilsett en liten mengde vann uten kullsyre og rist kraftig. Tilsett vann opp til det nivået som er merket av på flasken (dette tilsvarer 24 ml vann).
3. Rist godt i ett til to minutter for å oppnå en godt utblandet suspensjon.
4. Skriv utløpsdatoen til den ferdigblandede miksturen på flaskeetiketten (holdbarheten til ferdigblandet mikstur er 28 dager). Ikke anvendt suspensjon skal ikke brukes etter denne dato og skal returneres apoteket.

For 175 ml flasken:

1. Bank lett på flasken for å få løs pulveret.
2. Mål opp 66 ml vann uten kullsyre og tilsett vannet til flasken.
3. Rist godt i ett til to minutter for å oppnå en godt utblandet suspensjon.
4. Skriv utløpsdatoen til den ferdigblandede miksturen på flaskeetiketten (holdbarheten til ferdigblandet mikstur er 28 dager). Ikke anvendt suspensjon skal ikke brukes etter denne dato og skal returneres apoteket.

PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

Diflucan og andre berørte navn (se Vedlegg I) 2 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

flukonazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Diflucan er, og hva det brukes mot
2. Hva du må ta hensyn til før du bruker Diflucan
3. Hvordan du bruker Diflucan
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Diflucan
6. Ytterligere informasjon

1. HVA DIFLUCAN ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Vær oppmerksom på at legen kan ha foreskrevet legemidlet til annen bruk og/eller med en annen dosering enn angitt i pakningsvedlegget. Følg alltid legens forskrivning som er angitt på pakningen.

Diflucan tilhører en gruppe legemidler som kalles ”antimykotika”. Virkestoffet er flukonazol.

Diflucan brukes til behandling av soppinfeksjoner og kan også brukes for å forhindre at du får en soppinfeksjon. Den vanligste årsaken til soppinfeksjoner er en gjærsopp som kalles *Candida*.

Voksne

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen
- Coccidioidomykose – en sykdom i lunger og bronkier
- Infeksjoner forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (for eksempel hjerte eller lunger) eller urinveiene.
- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.

Du kan også få Diflucan for å:

- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt
- forhindre at du får tilbakefall av sopp i slimhinnene
- forhindre at du får en *Candida*-infeksjon (dersom immunforsvaret ditt er nedsatt eller ikke virker som det skal).
-

Barn og ungdom (0 til 17 år)

Du kan få dette legemidlet av legen din for å behandle følgende typer soppinfeksjoner:

- Sopp i slimhinnene – infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen
- Infeksjon forårsaket av *Candida* som finnes i blodbanen, organer (f.eks hjerte eller lunger) eller urinveier.

- Kryptokokkmeningitt – en soppinfeksjon i hjernen

Du kan også bli gitt Diflucan for å

- forhindre at du får en infeksjon forårsaket av *Candida* (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt, og ikke virker som det skal).
- forhindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt

2. HVA DU MÅ TA HENSYN TIL FØR DU BRUKER DIFLUCAN

Bruk ikke Diflucan

- hvis du er allergisk (overfølsom) overfor flukonazol eller andre legemidler du får til behandling av soppinfeksjoner, eller overfor et av de andre innholdsstoffene i Diflucan. Symptomene kan inkludere kløe, rødfarging av huden eller pusteproblemer
- dersom du bruker astemizol eller terfenadin (antihistamin mot allergi)
- dersom du bruker cisaprid (mot sure oppstøt fra magen).
- dersom du bruker pimozid (mot psykiske lidelser).
- dersom du bruker kinidin (mot hjerterytmeproblemer)
- dersom du tar erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner).

Vis forsiktighet ved bruk av Diflucan

Informér legen din dersom du:

- har lever- eller nyreproblemer
- har en hjertesykdom, inkludert hjerterytmeproblemer
- har unormale verdier av kalium, kalsium eller magnesium i blodet
- utvikler alvorlige hudreaksjoner (kløe, rødhet i huden eller pustevansker).

Bruk av andre legemidler sammen med Diflucan

Ta kontakt med lege **umiddelbart** dersom du bruker astemizol, terfenadine (et antihistamin til behandling av allergier) eller cisaprid (brukes mot urolig mage) eller pimozid (brukes til behandling av mentale sykdommer) eller kinidin (brukes til behandling av hjerterytmeforstyrrelser) eller erytromycin (antibiotika til behandling av infeksjoner) ettersom disse ikke skal tas samtidig med Diflucan. (se avsnittet "Bruk ikke Diflucan".)

Noen legemidler kan interagere med Diflucan. Forsikre deg om at legen din er informert dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- rifampicin eller rifabutin (antibiotika mot infeksjoner)
- alfentanil, fentanyl (smertestillende midler)
- amitriptylin, nortriptylin (antidepressiva)
- amfotericin B, vorikonazol (antimykotika)
- warfarin (eller lignende legemidler) som virker blodfortynnende og forebygger blodpropp
- benzodiazepiner (midazolam, triazolam eller lignende legemidler) som brukes som sovemedisin eller mot angst
- karbamazepin, fenytoin (mot epilepsi)
- nifedipin, isradipin, amlodipin, felodipin og losartan (mot hypertensjon – høyt blodtrykk)
- ciklosporin, everolimus, sirolimus eller takrolimus (mot avstøting av transplanterte organer)
- cyklofosfamid, vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin eller liknende legemidler) til behandling av kreft
- halofantrin (mot malaria)
- statiner (atorvastatin, simvastatin, fluvastatin og liknende legemidler) for reduksjon av høyt kolesterolnivå
- metadon (smertestillende)
- celekoksib, flurbiprofen, naproksen, ibuprofen, lornoksikam, meloksikam, diklofenak (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs))

- orale prevensjonsmidler
- prednison (steroid)
- zidovudin, også kjent som AZT; sakinavir (brukt hos HIV-smittede pasienter)
- legemidler mot diabetes, slik som klorpropamid, glibenklamid, glipizid eller tolbutamid
- teofyllin (for å kontrollere astma)
- vitamin A (næringstilskudd)

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Graviditet og amming

Informer legen din dersom du er gravid, prøver å bli gravid eller ammer. Du bør ikke ta Diflucan mens du er gravid eller ammer, med mindre legen din har bestemt det.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må bare kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid når det er trygt for deg. Legemidler kan påvirke din evne til å kjøre bil eller utføre risikofylt arbeid. Les informasjonen i pakningsvedlegget nøye. Er du i tvil må du snakke med lege eller apotek.

Ved bilkjøring eller bruk av maskiner må det tas hensyn til at svimmelhet eller kramper kan forekomme.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Diflucan

Diflucan inneholder 0,154 mmol natrium/l. Dette må tas i betraktning hos pasienter på saltfattig diett.

3. HVORDAN DU BRUKER DIFLUCAN

Dette legemidlet vil bli gitt til deg ved langsom injeksjon (infusjon) i en blodåre. Dette utføres av lege eller annet helsepersonell. Diflucan leveres som en oppløsning. Den vil ikke bli fortynnet. Det er mer informasjon for helsepersonell i et avsnitt på slutten av pakningsvedlegget.

Vanlige doser av denne medisinen for ulike infeksjoner er gitt nedenfor. Sjekk med legen din eller annet helsepersonell dersom du ikke er sikker på hvorfor du blir gitt Diflucan.

Voksne

Tilstand	Dose
For behandling av kryptokokkmeningitt	400 mg første dag, deretter 200 mg til 400 mg én gang daglig i 6 til 8 uker, eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For å hindre tilbakefall av kryptokokkmeningitt	200 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe
For behandling av coccidioidomykose	200 mg til 400 mg én gang daglig i fra 11 måneder opptil 24 måneder eller lengre hvis nødvendig. Dosen kan noen ganger økes opptil 800 mg
For behandling av indre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	800 mg første dag, deretter 400 mg én gang daglig til du får beskjed om å stoppe

For behandling av sopp i slimhinnene - infeksjon som rammer innvendig i munnen eller halsen, og ved sår munn på grunn av protese.	200 mg til 400 mg første dag, og deretter 100 mg til 200 mg til du får beskjed om å stoppe
For behandling av sopp i slimhinnene – dosen er avhengig av hvor infeksjonen er	50 mg til 400 mg én gang daglig i 7 til 30 dager til du får beskjed om å stoppe
For å hindre tilbakefall av soppinfeksjoner i slimhinnene innvendig i munn og hals	100 mg til 200 mg én gang daglig, eller 200 mg 3 ganger per uke så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon
For å forhindre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i> (hvis immunforsvaret ditt er nedsatt og ikke virker som det skal)	200 mg til 400 mg én gang daglig så lenge det er en risiko for at du kan få en infeksjon

Ungdom fra 12 opptil 17 år

Følg doseanvisningen fra legen (enten voksen- eller barnedose).

Barn opptil 11 år

Maksimal dose til barn er 400 mg/dag.

Dosen beregnes ut i fra barnets vekt i kg.

Tilstand	Daglig dose
Soppinfeksjon i slimhinner og hals forårsaket av <i>Candida</i> – dose og varighet er avhengig av infeksjonens alvorlighetsgrad, samt hvor infeksjonen er	3 mg/kg kroppsvekt (6 mg/kg kroppsvekt kan gis første dag)
Kryptokokkhjernehinnebetennelse eller andre soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i>	6 mg til 12 mg/kg kroppsvekt
For å forhindre at barn får soppinfeksjoner forårsaket av <i>Candida</i> (dersom immunsystemet deres ikke virker som det skal)	3 mg til 12 mg/kg kroppsvekt

Bruk hos barn fra 0 til 4 uker

Bruk hos barn fra 3 til 4 uker:

Samme dose som over, men gitt annenhver dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 48. time.

Bruk hos barn yngre enn 2 uker:

Samme dose som over, men gitt hver 3. dag. Maksimal dose er 12 mg/kg kroppsvekt hver 72. time.

Leger kan av og til forskrive andre doser enn de som er angitt. Du skal alltid ta medisinen på den måten legen har sagt. Kontakt lege eller apotek dersom du er usikker.

Eldre

Vanlig voksendose skal gis med mindre du har nyreproblemer.

Pasienter med nyreproblemer

Legen din kan endre dosen, avhengig av din nyrefunksjon.

Dersom du tar for mye av Diflucan

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemidlet ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Hvis du er bekymret for at du har fått for mye Diflucan, informer lege eller annet helsepersonell umiddelbart. Symptomene på en mulig overdose kan inkludere å høre, se, føle og tenke ting som ikke er virkelig (hallusinasjoner og paranoid atferd).

Dersom du har glemt å ta Diflucan

Ettersom du vil bli gitt dette legemidlet under nøye medisinsk oppsyn, er det usannsynlig at en dose vil bli glemt. Kontakt legen din eller apotek dersom du tror at en dose har blitt glemt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler kan Diflucan forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen få mennesker utvikler **allergiske reaksjoner**, men alvorlige allergiske reaksjoner er sjeldne.

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende symptomene.

- plutselig gispning, pustevansker eller tetthet i brystet
- hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper
- kløe over hele kroppen, rødfarget hud eller kløende, røde flekker
- hudutslett
- alvorlige hudreaksjoner slik som et utslett som gir blemmer (dette kan påvirke munn og tunge)

Diflucan kan påvirke leveren din. Tegn på leverproblemer er:

- tretthet
- tap av matlyst
- oppkast
- gulhet i hud eller i det hvite i øynene dine (gulsott)

Dersom noe av dette oppstår, slutt å ta Diflucan og **ta kontakt med lege umiddelbart**.

Andre bivirkninger

Hvis noen av de følgende bivirkningene blir alvorlige, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget, vennligst informer lege eller apotek.

Vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 100 pasienter er:

- hodepine
- magesmerter, diaré, kvalme, oppkast
- endringer i leverfunksjonsverdier
- utslett

Mindre vanlige bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 1000 pasienter:

- Reduksjon i antall røde blodceller, kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller åndenød
- nedsatt appetitt
- søvnløshet, døsighet
- anfall, svimmelhet, kribling, prikking eller nummenhet, endret smakssans
- fordøyelsesproblemer, luft i magen, munntørrehet
- muskelsmerter
- leverskade og gulfarget hud og øyne (gulsott)
- blemmer (elveblest), kløe, økt svetting

- tretthet, generell følelse av uvelhet, feber

Sjeldne bivirkninger som påvirker 1 til 10 av 10 000 pasienter:

- lavere nivå enn normalt av hvite blodceller som hjelper til å bekjempe infeksjoner og blodceller som hjelper til å stoppe blødninger
- rød eller fiolett misfarging av huden, som kan skyldes lavt blodplatetall eller andre forandringer i blodceller
- forandringer i blodsammensetningen (høye blodnivåer av kolesterol, fettstoffer)
- lavt nivå av kalium i blodet
- skjelvinger
- unormalt elektrokardiogram (EKG), forandringer i hjerterytme
- leversvikt
- allergiske reaksjoner (av og til alvorlige), inkludert utbredt utslett og hudavskalling, alvorlige hudreaksjoner, hevelse i lepper eller ansikt
- håravfall

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. HVORDAN DU OPPBEVARER DIFLUCAN

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke Diflucan etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter Utløpsdato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i måneden.
- Hetteglass: Skal ikke fryses.
- Mykgjorte PVC poser: Oppbevares ved høyst 30°C. Skal ikke fryses. Dette legemidlet er til engangsbruk. Etter åpning skal ubrukt infusjonsvæske kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. YTTERLIGERE INFORMASJON

Sammensetning av Diflucan

- Virkestoff er flukonazol.
- Hver ml inneholder 2 mg flukonazol.
- Andre innholdsstoffer er: natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker og natriumhydroksid (for pH justering).

Hvordan Diflucan infusjonsvæske ser ut og innholdet i pakningen

- Diflucan er en klar, fargeløs oppløsning uten synlige partikler.
- Den finnes enten i et hetteglass som inneholder totalt 50 mg, 100 mg, 200 mg eller 400 mg fluconazol, eller 1, 5, 10 eller 20 mykgjorte PVC-pose(r) som inneholder totalt 200 mg eller 400 mg flukonazol. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette legemidlet er godkjent i medlemslandene i EØS under følgende navn:

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til {medlemsland/myndighet}

[Fylles ut nasjonalt]

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Intravenøs infusjon bør administreres med en hastighet som ikke overskrider 10 ml/minutt. Diflucan er formulert i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning, og hver 200 mg (100 ml flaske) inneholder 15 mmol av henholdsvis Na⁺ og Cl⁻. Fordi Diflucan er tilgjengelig som en fortynnet natriumkloridoppløsning, må det tas hensyn til hastigheten på væsketilførselen hos pasienter der natrium- og væskerestriksjon er påkrevd.

Flukonazol intravenøs infusjonsvæske er kompatibel med følgende administrasjonsvæsker:

- a) Glukose 5 % og 20 %
- b) Ringerløsning
- c) Hartmanns løsning
- d) Kaliumklorid i glukose
- e) Natriumbikarbonat 4,2 % og 5 %
- f) Aminosyn 3,5 %
- g) Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (interperitoneal dialyseløsning 6,36 %)

Flukonazol kan infunderes gjennom en eksisterende linje sammen med en av de ovennevnte væskene. Det er ikke anbefalt å blande Diflucan med andre legemidler før infusjon, selv om det ikke er registrert spesifikke uforlikeligheter.

Infusjonsvæsken er kun til engangsbruk.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør det fortynnede produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, har brukeren ansvar for lagringstid og -betingelser før bruk, som normalt ikke skal være mer enn 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre tilberedningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Fortynningen skal gjøres under aseptiske betingelser. Oppløsningen skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen bør bare brukes hvis den er klar og uten partikler.

Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.