

PRODUKTRESUMÉ

ANMÄRKNING:

DENNA PRODUKTRESUMÉ VAR BIFOGAD TILL KOMMISSIONEN BESLUT FÖR DETTA HÄNSKJUTANDE FÖR SKILJEDOMSFÖRFARANDE.

TEXTEN VAR GÄLLANDE VID DEN TIDEN, DEN HAR DÄREFTER INTE UPPRÄTTHÅLLITS ELLER UPPDATERATS AV EMEA OCH TORDE DÄRFÖR INTE NÖDVÄNDIGTVIS MOTSVARA DEN SENASTE TEXTEN.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fluconazol Tiefenbacher 50 mg kapsel, hård
Fluconazol Tiefenbacher 100 mg kapsel, hård
Fluconazol Tiefenbacher 150 mg kapsel, hård
Fluconazol Tiefenbacher 200 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg fluconazol.
Beträffande hjälpämnen, se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Fluconazol 50 mg ljusblå/vit kapsel storlek '4'
Fluconazol 100 mg djupblå/vit kapsel storlek '2'
Fluconazol 150 mg ljusblå /ljusblå kapsel storlek '1'
Fluconazol 200 mg purpur/vit kapsel storlek '0'

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Akut och återkommande vaginal candidiasis, när systemisk behandling anses lämplig.

Svampinfektioner i huden orsakade av tinea corporis/tinea cruris/dermatofyter, som identifierats med direktmikroskopi och/eller positiv odling i fall där systemisk behandling bör övervägas.

Mukös candidainfektion, innefattande orofaryngeal, esofageal, mukokutan och icke-invasiv bronkopulmonal candidiasis och candiduri hos patienter med nedsatt immunförsvar.

Systemisk candidiasis (candidemi, disseminerad djup candidiasis, peritonit) hos patienter utan neutropeni.

Förebyggande av djupa candidainfektioner (särskilt med *Candida albicans*) i samband med benmärgstransplantation.

Akut cryptococcusmeningit hos vuxna. Normala värdar och patienter med AIDS, organtransplanterade eller andra immunsupprimerade kan behandlas.

Fluconazol används som underhållsbehandling för att undvika återfall i cryptococcussjukdom hos patienter med AIDS.

Officiella råd och anvisningar om korrekt användning av antimykotika bör beaktas.

Alla indikationer är inte tillämpliga på pediatrika patienter; se detaljer i 4.2 Dosering och administreringssätt.

4.2 Dosering och administreringssätt

Den dagliga dosen är beroende av svampinfektionens typ och svårighetsgrad. Behandlingen av infektioner som kräver upprepad dosering måste fortsätta tills kliniska data eller provresultat visar att den aktiva svampinfektionen har avklingat. En alltför kort behandlingsperiod kan leda till återfall av den aktiva infektionen.

Beroende på sjukdomens svårighetsgrad och patientens kliniska status kan intravenös administrering krävas. Det är inte nödvändigt att ändra dygnsdosen av fluconazol vid byte från intravenös till peroral tillförsel.

Vuxna:

- Vaginal candidiasis: 150 mg som engångsdos.

- Tinea corporis eller cruris: 50 mg en gång dagligen eller 150 mg en gång i veckan i 2-4 veckor.

Effekten av denna dos på barn har inte studerats.

- Mukös candidiasis:

Orofaryngeal candidiasis: Normal dygnsdos: 50 mg i 7-14 dagar. Behandlingstiden är beroende av det kliniska svaret.

Esofageal, mukokutan samt icke-invasiv bronkopulmonal candidiasis och candiduri: Normal dos är 50 mg per dygn i 14-30 dygn.

I allvarliga och envist återkommande fall kan dosen höjas till 100 mg.

Systemisk candidiasis:

Vanligen ges en 400 mg uppladdningsdos dag 1, följt av 200 mg per dygn. Dosen kan ökas till 400 mg en gång dagligen. Behandlingstiden är beroende av det kliniska svaret men kan ofta uppgå till flera veckor.

- Förebyggande av candidainfektioner hos neutropena patienter:

400 mg en gång per dygn. Profylax med fluconazol skall påbörjas i god tid före förväntad neutropeni. Behandlingen bör fortsättas i 7 dygn efter det att värdet för neutrofila ökat till $> 1 \times 10^9/l$.

Cryptococcusmeningit hos immunosupprimerade patienter: Vid cryptococcusmeningit är den vanliga dosen 400 mg dag 1 följt av 200-400 mg en gång per dygn. Behandlingstiden vid cryptococcusinfektioner är beroende av det kliniska svaret, men uppgår oftast till 6-8 veckor.

För förebyggande av återfall i cryptococcusmeningit hos patienter med AIDS kan fluconazol ges i en daglig dos på 100-200 mg.

Durationen av underhållsbehandling av AIDS-patienter bör noggrant beaktas på grund av den ökade risken för resistens mot fluconazol.

Pediatriskt bruk:

Kapslarna är klart olämpliga för barn under 5-6 års ålder, som inte kan ta peroral medicinering.

Som vid liknande infektioner hos vuxna är behandlingstiden beroende av kliniskt och mykologiskt svar. Den maximala dygnsdosen på 400 mg bör ej överskridas hos barn. Fluconazol ges som en dos per dygn.

Fluconazol Tiefenbacher bör inte ges till barn och ungdomar under 16 års ålder, utom när terapeutiskt alternativ saknas. Orsaken är att effektivitet och säkerhet inte är tillräckligt undersökta.

- Mukös candidiasis: Rekommenderad dos fluconazol är 3 mg/kg per dygn. En uppladdningsdos på 6 mg/kg kan ges dag 1 för att snabbare uppnå steady state-nivåer.

- Systemisk candidiasis: Rekommenderad dos är 6-12 mg/kg per dygn beroende på infektionens svårighetsgrad.

- Förebyggande av candidainfektioner hos neutropena barn: 3-12 mg/kg per dygn beroende på omfattningen och durationen av neutropeni (se vuxendosering).

Äldre:

Patienter med normal njurfunktion ges vanligen normal dos. För dosering till patienter med försämrad njurfunktion (kreatininclearance <50 ml/min) se nedan.

Patienter (vuxna och barn) med försämrad njurfunktion:

Fluconazol utsöndras huvudsakligen oförändrad i urinen. Dosen behöver inte justeras vid engångsdosering. För patienter med försämrad njurfunktion ges initial behandling med 50-400 mg som upprepade doser, och därefter bestäms den dagliga dosen (beroende på behandlingsindikationen) enligt följande tabell:

Kreatinin- clearance (ml/min)	Procent av rekommenderad dos
> 50	100%
11-50 (ingen dialys)	50%
Regelbunden dialys	100% efter varje dialys

Administreringsmetod

Vid peroralt bruk skall kapslarna sväljas hela och oberoende av matintag.

4.3 Kontraindikationer

Fluconazol skall ej ges till patienter med känd överkänslighet mot fluconazol, andra azolderivat eller mot något hjälpämne.

Fluconazol skall ej ges tillsammans med läkemedel som både förlänger QT-tiden och metaboliseras av CYP3A4, till exempel cisaprid, astemizol, terfenadin, pimozid och kinidin.

(Se också punkt 4.5 ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Svår hepatotoxisk reaktion, som även föranlett dödsfall, har rapporterats i sällsynta fall, framför allt hos patienter med svår underliggande sjukdom. Inget tydligt samband mellan hepatotoxicitet och total dygnsdos av fluconazol, behandlingstid eller patientens kön eller ålder har observerats. Patienter som under behandlingen får onormala leverprovvärden eller signifikant ökning av från början onormala värden måste noga följas. Nyttan av behandlingen måste vägas mot riskerna att utveckla svår leverskada, om behandlingen fortsätts hos patienter vars leverenzymvärden stiger under fluconazolbehandling. I de flesta fall har levertoxiciteten varit reversibel vid utsättande av behandlingen.

Vissa azoler har förknippats med förlängning av QT-intervallet. Sällsynta fall av torsade de pointes har rapporterats under behandling med fluconazol. Även om sambandet mellan fluconazol och förlängd QT-tid inte formellt har fastslagits, bör fluconazol användas med försiktighet hos patienter med potentiellt proarytmiska tillstånd såsom:

- Kongenital eller dokumenterad förvärvad QT-förlängning
- Kardiomyopati, särskilt om hjärtsvikt föreligger
- Sinusbradykardi
- Befintliga symptomatiska arytmier
- Samtidig medicinering med preparat som inte metaboliseras av CYP3A4 men som är kända för att förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Elektrolytrubbningar såsom hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi bör korrigeras före påbörjande av fluconazolbehandling.

Halofantrin har visats förlänga QT_c i rekommenderad terapeutisk dos och är ett substrat för CYP3A4. Samtidig användning av fluconazol och halofantrin rekommenderas ej.

Patienter har i sällsynta fall utvecklat exfoliativa hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys under behandling med fluconazole. AIDS-patienter är mer benägna att utveckla

allvarliga hudreaktioner av många läkemedel. Om en patient som behandlas för en yttlig svampinfektion utvecklar exantem som kan hänföras till fluconazol, bör behandlingen med medlet avbrytas. Om patienter med invasiv/systemisk svampinfektion utvecklar exantem, bör de noga följas och fluconazol sättas ut, om bullösa lesioner eller erythema multiforme uppträder.

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall (se 4.8 Biverkningar).

Patienter med sällsynta ärftliga besvär av galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör ej ta detta läkemedel.

Dosen fluconazol måste minskas, när kreatininclearance ligger under 50 ml/min (se 4.2 Dosering och administreringssätt).

Hos kvinnor i fertil ålder bör lämpliga kontraceptiva åtgärder övervägas, om långtidsbehandling är indicerad (se avsnitt 4.6 Graviditet och amning).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer är kontraindicerade:

Cisaprid (CYP3A4-substrat): Det finns rapporter om kardiell påverkan inklusive torsades de pointes hos patienter som fått fluconazol samtidigt med cisaprid. Samtidig behandling med fluconazol och cisaprid är kontraindicerad.

Terfenadin (med doser på 400 mg fluconazol eller högre; CYP3A4-substrat): Beroende på förekomsten av svåra kardiella dysrytmier sekundära till förlängning av QTc-intervallet hos patienter som behandlas med azolpreparat samtidigt som med terfenadin, har interaktionsstudier genomförts. En sådan undersökning med 200 mg fluconazol per dygn visade ingen förlängning av QTc-intervallet. En annan undersökning med 400 mg och 800 mg fluconazol per dygn visade att fluconazol 400 mg eller mer per dygn signifikant ökar plasmanivån av terfenadin, om de båda preparaten tas samtidigt. Samtidig behandling med terfenadin och fluconazol i doser på 400 mg eller mer är kontraindicerad. Vid fluconazoldoser under 400 mg bör patienten följas noga.

Astemizol (CYP3A4-substrat): Astemizolöverdoser har medfört förlängt QT-intervall och svår ventrikulär arytmi, torsades de pointes och hjärtstillestånd. Samtidig behandling med fluconazol och astemizol är kontraindicerad på grund av risken för allvarlig, även dödlig, inverkan på hjärtat.

Läkemedel som påverkar metabolismen av fluconazol:

Hydroklorotiazid: I en farmakokinetisk interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner som samtidigt fick fluconazol och upprepade doser hydroklorotiazid ökade plasmakoncentrationen av fluconazol med 40%. En effekt av denna storleksordning bör inte medföra någon förändring av fluconazoldosen hos patienter som samtidigt behandlas med diuretika, men läkaren bör vara medveten om sambandet.

Rifampicin (CYP450-inducerare): Samtidigt intag av fluconazol och rifampicin resulterade i 25% minskning av AUC och 20% kortare halveringstid för fluconazol. En ökning av dosen bör övervägas hos patienter som samtidigt får rifampicin.

Effekt av fluconazol på metabolismen av andra läkemedel:

Fluconazol är en potent hämmare av cytokrom P450 (CYP)-isoenzym 2C9 och en måttlig hämmare av CYP3A4. Förutom de observerade/dokumenterade interaktioner som listas nedan finns det en risk för ökade plasmakoncentrationer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP2C9 eller CYP3A4 (t ex ergot-alkaloider och kinidin), när de ges samtidigt som fluconazol. Därför bör försiktighet iakttas, när dessa kombinationer används, och patienterna måste noga följas. Den enzymhämmande effekten av fluconazol kan kvarstå i 4-5 dagar efter upphörande av fluconazolbehandlingen beroende på fluconazols långa halveringstid.

Alfentanil (CYP3A4-substrat): Samtidigt intag av fluconazol 400 mg och alfentanil 20 µg/kg intravenöst hos friska frivilliga försökspersoner ökade AUC_{10} för alfentanil till cirka det dubbla och minskade clearance med 55%, sannolikt genom inhibering av CYP3A4. Användning av dessa kombinationer kan kräva en dosjustering.

Amitriptylin: Flera fallrapporter har beskrivit utvecklingen av förhöjda amitriptylinkoncentrationer och tecken på tricyklikatotoxicitet, när amitriptylin använts i kombination med fluconazol. Samtidig tillförsel av fluconazol och nortriptylin, den aktiva metaboliten av amitriptylin, har rapporterats medföra ökade nortriptylinnivåer. På grund av risken för amitriptylintoxicitet bör man överväga att följa amitriptylinnivåerna och vid behov justera dosen.

Antikoagulantia (CYP2C9-substrat): Samtidigt intag av fluconazol under warfarinbehandling har visats förlänga protrombintiden upp till det dubbla. Detta beror sannolikt på en hämning av warfarinmetabolismen via CYP2C9. Protrombintiden måste noga följas hos patienter som behandlas med kumarinderivat.

Bensodiazepiner (CYP3A4-substrat): Samtidigt intag av fluconazol 400 mg och midazolam 7,5 mg peroralt ökade midazolams AUC och halveringstid 3,7 respektive 2,2 gånger. Fluconazol 100 mg per dag som getts samtidigt med triazolam 0,25 mg per os ökade triazolams AUC och halveringstid 2,5 respektive 1,8 gånger. En förstärkning och förlängning av triazolams effekt har observerats vid samtidig behandling med fluconazol. Om det är nödvändigt att behandla patienter med en bensodiazepin samtidigt som med fluconazol, bör en minskning av bensodiazepindosen övervägas, och patienterna noga följas.

Kalciumantagonister (CYP3A4-substrat): Vissa kalciumantagonister av dihydropyridintyp, bland andra nifedipin, isradipin, nicardipin, amlodipin och felodipin, metaboliseras via CYP3A4. Litteraturrapporter har dokumenterat betydande perifert ödem och/eller förhöjda serumnivåer av kalciumantagonisten vid samtidigt bruk av itraconazol och felodipin, isradipin eller nifedipin. Interaktion kan också förekomma med fluconazol.

Celecoxib (CYP2C9-substrat): I en klinisk studie resulterade samtidig behandling med fluconazol 200 mg per dag och celecoxib 200 mg i en ökning av C_{max} och AUC för celecoxib med 68% respektive 134%. Interaktionen antas bero på hämning av cytokrom P450 2C9-metabolismen av celecoxib. Halvering av celecoxibdosen rekommenderas för patienter som samtidigt behandlas med fluconazol.

Ciklosporin (CYP 3A4-substrat): Kliniskt signifikanta interaktioner med ciklosporin har visats vid fluconazoldoser på 200 mg och däröver. I en farmakonkinetisk studie på njurtransplanterade patienter som fick fluconazol 200 mg per dag och ciklosporin 2,7 mg/kg/dag, observerades en ökning med en faktor 1,8 i ciklosporinets AUC och en 55% minskning i clearance. Det rekommenderas att ciklosporinets plasmakoncentration kontrolleras hos patienter som behandlas med fluconazol.

Didanosin: Samtidig behandling med didanosin och fluconazol tycks vara säker och har liten inverkan på didanosins farmakokinetik och effekter. Det är emellertid viktigt att följa svaret på fluconazolbehandlingen. Det kan vara en fördel att administrera fluconazol en tid före administreringen av didanosin.

Halofantrin (CYP3A4-substrat): Läkemedel som hämmar CYP3A4 medför en hämning av halofantrins metabolism.

HMG-CoA-reduktashämmare (CYP2C9- eller CYP3A4-substrat): Risken för myopati ökar, när fluconazol ges samtidigt som HMG-CoA-reduktashämmare som metaboliseras via CYP3A4, till exempel atorvastatin och simvastatin, eller via CYP2C9, till exempel fluvastatin. Upp till 200% ökning i ytan under kurvan (AUC) för fluvastatin kan inträffa som ett resultat av interaktionen mellan fluvastatin och fluconazol. Försiktighet ska iaktas om samtidig administrering av fluconazol och HMG-CoA-reduktashämmare är nödvändig. Kombinationen kan nödvändiggöra en dossänkning av HMG-CoA-reduktashämmaren. Patienten skall kontrolleras med avseende på symptom på myopati

eller rhabdomyolys samt kreatinkinas(CK)-nivåer. HMG-CoA-behandling skall sättas ut om CK-nivåerna visar en markant ökning eller om myopati eller rhabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Losartan (CYP2C9-substrat): Fluconazol hämmar omvandlingen av losartan till dess aktiva metabolit (E-3174), som är ansvarig för en stor del av den angiotensin II-receptorantagonism som föreligger under losartanbehandling. Samtidig behandling med fluconazol kan leda till ökade koncentrationer av losartan och minskade koncentrationer av den aktiva metaboliten. Det rekommenderas att patienter som får kombinationen kontrolleras med avseende på sin hypertoni.

Orala antikonceptionella medel: Två farmakokinetiska studier har gjorts med p-piller av kombinationstyp och multipla doser fluconazol. 50 mg fluconazol påverkade inte koncentrationen av något hormon, men 200 mg per dag ökade AUC för etinylestradiol och levonorgestrel med 40 respektive 24%. Det är därför knappast troligt att multipel dosering av fluconazol på dessa dosnivåer har någon inverkan på effekten av p-piller av kombinationstyp.

Fenytoin (CYP2C9-substrat): Intag av fluconazol 200 mg samtidigt med fenytoin 250 mg intravenöst ökade fenytoins AUC med 75% och $C_{\min}$ med 128 %. Om det är nödvändigt att ge båda medlen samtidigt, måste fenytoinkoncentrationen kontrolleras, och fenytoindosen justeras för undvikande av toxiska koncentrationer.

Prednison (CYP3A4-substrat): En levertransplanterad patient som fick prednison upplevde en Addisonkris, när en tremånaders kur med fluconazol upphörde. Utsättningen av fluconazol orsakade sannolikt en ökning av CYP3A4-aktiviteten, vilket ledde till en ökad nedbrytning av prednison. Patienter som långtidsbehandlas med fluconazol och prednison bör noga övervakas med avseende på tecken på binjuresvikt, när fluconazol sätts ut.

Rifabutin (CYP3A4-substrat): Vid tillförsel av fluconazol samtidigt med rifabutin har interaktion rapporterats. Följden har varit ökade serumhalter av rifabutin. Uveit hos patienter som samtidigt behandlas med fluconazol och rifabutin har rapporterats. Patienter som får rifabutin och fluconazol samtidigt måste noggrant kontrolleras.

Sulfonureider (CYP2C9-substrat): Det har visats att fluconazol förlänger halveringstiden i plasma för samtidigt administrerad sulfonureid (klorpropamid, glibenklamid, glipizid och tolbutamid) hos friska frivilliga. Fluconazol och perorala sulfonureidderivat kan ges samtidigt till diabetiker, men risken för utveckling av hypoglykemi måste beaktas och blodsockernivåerna noga följas.

Takrolimus och sirolimus (CYP3A4-substrat): Samtidigt intag av fluconazol och takrolimus 0,15 mg/kg två gånger om dagen ökade takrolimus $C_{\min}$ 1,4 och 3,1 gånger vid fluconazoldoser på 100 mg respektive 200 mg. Renal toxicitet har rapporterats hos patienter som samtidigt fått fluconazol och takrolimus. Trots att inga interaktionsstudier utförts med fluconazol och sirolimus, kan en liknande interaktion som med takrolimus förväntas. Patienter som får takrolimus eller sirolimus och fluconazol samtidigt måste noggrant övervakas med avseende på plasmanivåer av takrolimus och sirolimus samt toxiska symptom.

Teofyllin: Intag av fluconazol 200 mg i 14 dagar resulterade i 18% minskning i medelplasmaclearance för teofyllin. Patienter som behandlas med höga doser teofyllin eller som av andra skäl löper ökad risk för teofyllinförgiftning bör noggrant observeras under fluconazolbehandling, och teofyllindosen bör justeras efter behov.

Trimetrexat: Fluconazol kan hämma metabolismen av trimetrexat, vilket kan medföra ökade plasmakoncentrationer av trimetrexat. Om kombinationen inte kan undvikas, skall serumhalten av trimetrexat samt förgiftningssymptom noga följas.

Zidovudin: Interaktionsstudier visade att zidovudins AUC ökade med cirka 20% och 70%, när medlet togs samtidigt med fluconazol 200 mg respektive 400 mg per dag. Orsaken var sannolikt hämning av glukuronideringen. Patienter som får denna kombination måste kontrolleras med avseende på biverkningar av zidovudin.

Farmakodynamiska interaktioner

Läkemedel som förlänger QT-intervallet: Fallbeskrivningar tyder på att fluconazol kan framkalla QT-förlängning, som medför allvarlig hjärtarytmi. Patienter som samtidigt behandlas med fluconazol och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet bör noga övervakas, eftersom en additiv effekt inte kan uteslutas.

Amphotericin B: Djurstudier *in vitro* och *in vivo* har påvisat en antagonism mellan amphotericin B och azolderivat. Imidazolernas verkningsmekanism är att hämma ergosterolsyntesen i svampens cellmembran. Amphotericin B verkar genom att binda sig till steroler i cellmembranet och förändra membranets permeabilitet. Kliniska effekter av denna antagonism är hittills okända. En liknande effekt kan inträffa med amphotericin B-kolesterylsulfat-komplexet.

Interaktionsstudier har visat att inga kliniskt signifikanta förändringar i absorptionen av fluconazol inträffar vid peroralt intag tillsammans med föda, cimetidin, antacida eller efter strålbehandling av hela kroppen i samband med benmargstransplantation.

4.6 Graviditet och amning

Data från flera hundra gravida kvinnor som behandlats med standarddoser (under 200 mg/dag) fluconazol, i enkeldos eller upprepade doser, under första trimestern, tyder inte på skadliga effekter på fostret.

Det finns rapporter om multipla medfödda missbildningar (bland annat brakycefali, öron dysplasi, förstörd främre fontanell, bågformig femur och radiohumeral synostos) hos barn, vars mammor behandlats i 3 månader eller längre med höga doser (400-800 mg/dag) fluconazol för coccidiomykos. Sambandet mellan dessa missbildningar och fluconazol är ej klarlagt.

Studier på djur har visat teratogena effekter (se avsnitt 5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter).

Fluconazol i standarddoser och som korttidsbehandling skall inte ges under graviditet, om det inte är absolut nödvändigt. Fluconazol i höga doser och/eller som långtidsbehandling skall inte ges under graviditet utom vid livshotande infektioner.

Fluconazol passerar över i bröstmjölk och når koncentrationer lägre än i plasma. Amning kan upprätthållas efter en enkel standarddos på 200 mg fluconazol eller mindre. Amning rekommenderas inte efter upprepat bruk eller efter fluconazol i högdos.

4.7 Effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fluconazol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Härvid skall emellertid beaktas att yrsel eller kramper ibland kan uppträda.

4.8 Biverkningar

Följande behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades för 4 048 patienter som fick fluconazol i 7 eller fler dagar vid klinisk prövning:

Organsystem	<i>Mycket vanliga</i> >1/10	<i>Vanliga</i> >1/100, <1/10	<i>Mindre vanliga</i> >1/1,000, <1/100	<i>Sällsynta</i> >1/10,000, <1/1,000	<i>Mycket sällsynta</i> <1/10,000
Allmänna			trötthet, sjukdomskänsla, asteni, feber		
Centrala och perferera nervsystemet		huvudvärk	kramper, yrsel, parestesier, tremor, vertigo		
Hud		hudutslag	pruritus	exfoliativa hud-sjukdomar (Stevens-Johnson syndrom)	
Magtarmkanalen		illamående och kräkningar, buksmärtor, diarré	anorexi, obstipation, dyspepsi, flatulens		
Muskuloskelettala systemet			myalgi		
Autonoma nervsystemet			muntorrhet, ökad svettning		
Psykiska störningar			insomnia, somnolens		
Lever och gallvägar		kliniskt signifikant ökning av ASAT, ALAT och alkaliska fosfataser	kolestas, hepatocellulär skada, ikterus kliniskt signifikant ökning av total-bilirubin	lever- nekros	
Sinnesorgan			smakförändring		
Blodet och lymfsystemet			anemi		
Immunsystemet				anafylaxi	

Biverkningar rapporterades oftare hos HIV-infekterade patienter (21%) än hos icke HIV-infekterade patienter (13%). Däremot var biverkningsmönstret hos HIV-infekterade och icke HIV-infekterade patienter likartat.

Organsystem	Mycket vanliga >1/10	Vanliga >1/100, <1/10	Mindre vanliga >1/1,000, <1/100	Sällsynta >1/10,000, <1/1,000	Mycket sällsynta <1/10,000
Centrala och perifera nervsystemet				kramper	
Hud				alopeci	exfoliativ hudsjukdom (Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys), erythema exudativum multiforme
Lever och gallvägar				lever-svikt hepatit lever-nekros	
Immunsystemet					anafylaxi, angioödem, ansiktsödem och klåda
Blodet och lymfsystemet				leukopeni, inklusive neutropeni och agranulocytos, trombocytopeni	
Metabolism				hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi, hypokalemi	

4.9 Överdoser

Vid överdosering är behandlingen symptomatisk med understödjande åtgärder och vid behov magsköljning. Fluconazol utsöndras huvudsakligen via urinen. Forcerad diures ökar sannolikt elimineringshastigheten. Hemodialys i 3 timmar minskar plasmanivåerna med cirka 50%.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp

Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat

ATC-kod: J02AC01

Fluconazol är ett triazolderivat med fungistatisk effekt, som specifikt hämmar syntesen av svamparnas ergosterol, vilket tros medföra defekter i cellmembranet. Fluconazol är starkt specifikt för fungala cytokrom P-450-enzymen. Doser av fluconazol om 50 mg per dag i 28 dagar har inte visats påverka serumhalten av testosteron hos män eller steroidkoncentrationen hos fertila kvinnor.

Användningsområdet innefattar ett antal patogener, bland andra *Candida albicans* och *non-Candida albicans*arter, *Cryptococcus spp* och dermatofyter. *Candida krusei* är resistent mot fluconazol. Fyrtio procent av *Candida glabrata* är primärt resistent mot fluconazol. Infektioner orsakade av *Aspergillus*-arter skall inte behandlas med fluconazol.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption: Fluconazol absorberas väl efter peroralt intag. Den absoluta biotillgängligheten ligger över 90 %. Absorptionen per os påverkas inte av samtidigt födointag. Den maximala plasmakoncentrationen under fasta uppnås 0,5–1,5 timme efter intaget. 90% av steady-statenivån uppnås 4-5 dagar efter intag en gång dagligen.

Plasmakoncentrationen är proportionell mot dosen. Efter administrering av 200 mg fluconazol är $C_{\max}$ cirka 4,6 mg/l och plasmakoncentrationen vid steady-state efter 15 dagar cirka 10 mg/l. Efter tillförsel av 400 mg fluconazol är $C_{\max}$ cirka 9 mg/l och plasmakoncentrationen vid steady-state efter 15 dagar cirka 18 mg/l.

Intag av dubbel dos dag 1 resulterar i plasmakoncentrationer på cirka 90% av steady-state dag 2.

Distribution: Distributionsvolymen motsvarar totala kroppsvattnet. Proteinbindningen i plasma är liten (11-12%).

Koncentrationen i saliv motsvarar plasmakoncentrationen. Hos patienter med meningit förorsakad av svamp är koncentrationen av fluconazol i cerebrospinalvätska cirka 80% av motsvarande plasmakoncentration.

I stratum corneum, epidermis-dermis och exokrin svett uppnås högre koncentrationer av fluconazol än i serum. Fluconazol ackumuleras i stratum corneum. Vid en dos på 150 mg en gång i veckan var koncentrationen av fluconazol i stratum corneum efter 2 doser 23,4 µg/g och 7 dagar efter den andra dosen var den fortfarande 7,1 µg/g.

Elimination: Fluconazol utsöndras huvudsakligen via njurarna. Cirka 80% av den intagna dosen utsöndras i urinen i icke metaboliserad form. Fluconazolclearance är proportionell mot kreatininclearance. Cirkulerande metaboliter har inte påvisats.

Halveringstiden i plasma är cirka 30 timmar.

Barn eliminerar fluconazol snabbare än vuxna. Halveringstiden hos barn och ungdomar på 5-15 år ligger mellan 15,2 och 17,6 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från konventionella studier med upprepade doser avseende allmän toxicitet, genotoxicitet eller karcinogenitet tyder inte på några särskilda risker för människa som inte redan behandlats i andra avsnitt av denna produktresumé.

Från reproduktionstoxikologiska studier på råttor rapporteras en ökad incidens av hydronefros och vidgning av njurbäckenet, samt förhöjd fosterdödlighet. En ökning i anatomiska variationer och fördröjd förbening noterades liksom förlängd förlossning och dystoci. Vid reproduktionstoxikologiska studier på kanin registrerades spontana aborter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

majsstärkelse

kiseldioxid, kolloidal vattenfri

natriumlaurilsulfat

magnesiumstearat

Kapselhölje:

gelatin

patentblått V (E131)

titandioxid (E171)
200 mg kapslar innehåller också azorubin (E122)

Tryckfärg:
50mg kapslar:
schellack
vegetabiliskt kol (E153)

100 mg och 200 mg kapslar:
schellack
vegetabiliskt kol E153 (endast svart färg)
titandioxid E171 (endast vit färg)

150mg kapslar:
schellack
vegetabiliskt kol E153 (endast svart färg)
erytrosin E127 (endast blå färg)
briljantblått E133 (endast blå färg)

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslarna är förpackade i blisterpack av PVC/PVdC/aluminumfolie.

Förpackningsstorlekar:

50 mg kapslar: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 och 100 kapslar
100 mg kapslar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 och 100 kapslar
150 mg kapslar: 1, 2, 4, 6, 10 och 20 kapslar
200 mg kapslar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion (om relevant)

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)
Van-der-Smissen-Str. 1
D-22767 Hamburg
Tyskland

- 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**
- 9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**
- 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**