SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie
Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie : 1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 10 mg fluconazol.

Hulpstoffen met bekend effect: 0,58 g sacharose, 1,13 mg natrium en 2,38 mg natriumbenzoaat per ml gereconstitueerde suspensie.

Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie : 1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 40 mg fluconazol.

Hulpstoffen met bekend effect: 0,55 g sacharose en 2,38 mg natriumbenzoaat per ml gereconstitueerde suspensie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit tot gebroken wit poeder dat na reconstitutie een witte tot gebroken witte suspensie met sinaasappelsmaak verschaft.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diflucan is geïndiceerd voor de volgende schimmelinfecties (zie rubriek 5.1).

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- Cryptokokkenmeningitis (zie rubriek 4.4).
- Coccidioïdomycose (zie rubriek 4.4).
- Invasieve candidiasis.
- Slijmvliescandidiasis, waaronder orofaryngeale, oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis.
- Chronische orale atrofische candidiasis (pijn door kunstgebit) indien mondhygiëne of topische behandeling onvoldoende zijn.
- Acute of recurrerende vaginale candidiasis; wanneer lokale therapie niet geschikt is.
- *Candida balanitis* wanneer lokale therapie niet geschikt is.
- Dermatomycose waaronder *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* en dermale *candida*-infecties wanneer systemische therapie is geïndiceerd.
- *Tinea unguium* (onychomycose) wanneer andere middelen als niet-geschikt worden beschouwd.

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- Recidief van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met een hoog recidiefrisico;
- Recidief van orofaryngeale of oesofageale candidiasis bij patiënten met hiv-infectie die een hoog recidiefrisico hebben;
- Om de incidentie van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar) te verminderen;
- Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie (bijvoorbeeld patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie ontvangen of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie ontvangen (zie rubriek 5.1)).

Diflucan is geïndiceerd bij voldragen pasgeborenen, zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar:

Diflucan wordt gebruikt voor de behandeling van slijmvliescandidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis, cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van *candida*-infecties bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie. Diflucan kan worden gebruikt als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van een recidief van de cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog recidiefrisico (zie rubriek 4.4).

De behandeling kan beginnen voordat de resultaten van de kweken en andere laboratoriumtesten bekend zijn; zodra deze echter beschikbaar zijn, moet de anti-infectieuze behandeling daaraan worden aangepast.

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antischimmelmiddelen moeten in acht genomen worden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient bepaald te worden aan de hand van de aard en de ernst van de schimmelinfectie. De behandeling van infecties die meerdere toedieningen vereisen, dient te worden voortgezet tot de klinische parameters of laboratoriumtesten aangeven dat de actieve schimmelinfectie tot rust is afgenomen. Een inadequate behandelingsduur kan leiden tot het terugkomen van de actieve infectie.

Volwassenen:

Indicaties	**Dosering**	**Behandelingsduur**

Cryptokokkose	- Behandeling van cryptokokkenmeningitis	Oplaaddosis: 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	Gewoonlijk ten minste 6 tot 8 weken Bij levensbedreigende infecties kan de dagelijkse dosis tot 800 mg verhoogd worden.
	- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidief van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met hoog recidiefrisico	200 mg eenmaal per dag	Onbepaald met een dagelijkse dosis van 200 mg.
Coccidioïdomycose		200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	11 maanden tot 24 maanden of langer afhankelijk van de patiënt. 800 mg dagelijks kan worden overwogen voor een aantal infecties en met name voor meningitis.
Invasieve candidiasis		Oplaaddosis: 800 mg op Dag 1 Volgende dosis: 400 mg eenmaal per dag	In het algemeen is de aanbevolen behandelingsduur voor candidemie 2 weken na het eerste negatieve resultaat van de bloedcultuur en het verdwijnen van de aan candidemie toegeschreven klachten en symptomen.
Behandeling van slijmvliescandidiasis	- Orofaryngeale candidiasis	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen (totdat orofaryngeale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Oesofageale candidiasis	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal per dag	14 tot 30 dagen (totdat oesofageale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Candidurie	200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Chronische atrofische candidiasis	50 mg eenmaal per dag	14 dagen
	- Chronische mucocutane candidiasis	50 mg tot 100 mg eenmaal per dag	Tot 28 dagen. Langere perioden zowel afhankelijk van de ernst van de infectie als van de onderliggende immuunsuppressie en de infectie.
Preventie van recidieven van slijmvliescandidiasis bij met hiv geïnfecteerde patiënten met een hoge kans op recidief	- Orofaryngeale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of driemaal per week 200 mg.	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie.
	- Oesofageale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of driemaal per week 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie.
Genitale candidiasis	- Acute vaginale candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Eenmalige dosis
	- Behandeling en profylaxe van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar)	150 mg elke derde dag voor een totaal van 3 doses (Dag 1, 4, en 7) gevolgd door een onderhoudsdosering van 150 mg eenmaal per week	Onderhoudsdosering: 6 maanden.
Dermatomycosen	- *tinea pedis,* - *tinea corporis,* - *tinea cruris,* - *candida*-infecties	150 mg eenmaal per week of 50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken, *tinea pedis* kan een behandeling tot 6 weken vereisen
	- *tinea versicolor*	300 mg tot 400 mg eenmaal per week	1 tot 3 weken
		50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken

	- *tinea unguium* (onychomycose)	150 mg eenmaal per week	De behandeling moet worden voortgezet tot de geïnfecteerde nagel is vervangen (een niet geïnfecteerde nagel groeit in). De hergroei van vinger- en teennagels vereist normaliter respectievelijk 3 tot 6 maanden en 6 tot 12 maanden. De groeisnelheid kan sterk verschillen volgens persoon en leeftijd. Na succesvolle behandeling van langdurige chronische infecties kunnen nagels soms misvormd blijven.
Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie		200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	De behandeling moet enkele dagen voor het verwachte begin van de neutropenie beginnen en gedurende 7 dagen na herstel van neutropenie voortgezet worden nadat de neutrofielentelling boven 1000 cellen per mm^3 stijgt.

Speciale populaties

Ouderen:
Dosering dient te worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie '*Nierinsufficiëntie*').

Nierinsufficiëntie:
Diflucan wordt hoofdzakelijk als ongewijzigde werkzame stof in de urine uitgescheiden. Bij behandeling met een enkelvoudige dosis is dosisaanpassing niet nodig. Wat de herhaalde toediening van fluconazol bij nierinsufficiënte patiënten (pediatrische patiënten inbegrepen) betreft, dient men te beginnen met een aanvangsdosis van 50 mg tot 400 mg die gebaseerd is op de aanbevolen dagelijkse dosis voor de indicatie. Na deze oplaaddosis dient de dagelijkse dosis (afhankelijk van de indicatie) te zijn gebaseerd op de volgende tabel:

Creatinineklaring (ml/min)	**Percentage van de aanbevolen dosis**
> 50	100 %
≤ 50 (geen hemodialyse)	50 %
Hemodialyse	100 % na elke hemodialyse

Patiënten die gehemodialyseerd worden, dienen na elke hemodialyse 100 % van de aanbevolen dosis te krijgen; op dagen waarop geen dialyse plaatsvindt, dienen deze patiënten een lagere dosis te krijgen naar gelang hun creatinineklaring.

Leverinsufficiëntie:
Omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over patiënten met leverinsufficiëntie, dient fluconazol met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

De maximale dagdosis van 400 mg bij pediatrische patiënten mag niet overschreden worden.

Evenals bij soortgelijke infecties bij volwassenen is de behandelingsduur afhankelijk van de klinische en mycologische respons. Diflucan wordt eenmaal per dag toegediend.

Voor pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie, zie dosering in "*Nierinsufficiëntie*". De farmacokinetiek van fluconazol is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met een nierinsufficiëntie (voor voldragen pasgeborenen die vaak primaire nierimmaturiteit vertonen, zie hieronder).

Zuigelingen, peuters en kinderen (van 28 dagen tot 11 jaar oud):

Indicatie	Dosering	Aanbevelingen
- Slijmvliescandidiasis	Aanvangsdosis: 6 mg/kg Volgende dosis: 3 mg/kg eenmaal per dag	De aanvangsdosis mag op de eerste dag gebruikt worden om de steady-statespiegels sneller te bereiken.
- Invasieve candidiasis - Cryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidief van cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog recidiefrisico	Dosis: 6 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie	Dosis: 3 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de omvang en de duur van de geïnduceerde neutropenie (zie dosering voor volwassenen)

Adolescenten (van 12 tot 17 jaar oud):
Afhankelijk van het gewicht en de puberale ontwikkeling moet de voorschrijvende arts vaststellen wat de meest geschikte dosering is (volwassenen of kinderen). Klinische gegevens indiceren dat kinderen een hogere klaring van fluconazol hebben dan bij volwassenen wordt vastgesteld. Een dosis van 100, 200 en 400 mg bij volwassenen stemt overeen met een dosis van 3, 6 en 12 mg/kg bij kinderen om een vergelijkbare systemische blootstelling te verkrijgen.

De veiligheid en werkzaamheid bij genitale-candidiasisindicatie bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare veiligheidsgegevens inzake andere pediatrische indicaties worden beschreven in rubriek 4.8. Als behandeling wegens genitale candidiasis noodzakelijk is bij adolescenten (van 12 tot 17 jaar oud), dan dient de dosering dezelfde te zijn als die voor volwassenen.

Voldragen pasgeborenen (0 tot 27 dagen):
Bij pasgeborenen wordt fluconazol traag uitgescheiden. Er zijn inzake voldragen pasgeborenen weinig farmacokinetische gegevens die deze dosering staven (zie rubriek 5.2).

Leeftijdsgroep	Dosering	Aanbevelingen
Voldragen pasgeborenen (0 tot 14 dagen)	Dezelfde mg/kg dosis als voor zuigelingen, peuters en kinderen dient om de 72 uur gegeven te worden	Een maximale dosis van 12 mg/kg om de 72 uur mag niet overschreden worden.
Voldragen pasgeborenen (van 15 tot 27 dagen)	Dezelfde mg/kg dosis als voor zuigelingen, peuters en kinderen dient om de 48 uur gegeven te worden	Een maximale dosis van 12 mg/kg om de 48 uur mag niet overschreden worden.

Wijze van toediening

Diflucan kan oraal (capsules, poeder voor orale suspensie en siroop) of via intraveneuze infusie (oplossing voor infusie) worden toegediend. De wijze van toediening hangt af van de klinische toestand van de patiënt. Bij overschakelen van intraveneuze naar orale toediening of omgekeerd is het niet nodig de dagdosis te wijzigen.

De arts dient de meest geschikte farmaceutische vorm en sterkte voor te schrijven in overeenstemming met de leeftijd, het gewicht en de dosis. De capsulevorm is niet aangepast voor gebruik bij zuigelingen en kleine kinderen. Er zijn orale vloeibare vormen van fluconazol beschikbaar die meer geschikt zijn voor deze populatie.

Diflucan kan onafhankelijk van voedselinname worden ingenomen.

Instructies voor de reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6. De gereconstitueerde suspensie vormt na bereiding een witte tot gebroken witte suspensie met sinaasappelsmaak.

Voor omrekening van de dosis poeder voor orale suspensie van mg/ml naar ml/kg lichaamsgewicht (LG) voor pediatrische patiënten, zie rubriek 6.6.

Bereken de toe te dienen dosis in ml voor volwassen patiënten volgens de aanbevolen dosering in mg en de productsterkte.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een verwante azoolverbinding of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebaseerd op een interactie-onderzoek met meervoudige doses is de gelijktijdige toediening van terfenadine gecontra-indiceerd bij patiënten die Diflucan in meerdere doses van 400 mg of meer per dag toegediend krijgen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 (CYP) 3A4 zoals cisapride, astemizol, pimozide, kinidine en erythromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die fluconazol toegediend krijgen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tinea capitis
Fluconazol is onderzocht voor de behandeling van *tinea capitis* bij kinderen. Hieruit bleek dat dit niet beter werkte dan griseofulvine en het algemene slaagpercentage was lager dan 20%. Diflucan dient daarom niet te worden gebruikt voor *tinea capitis.*

Cryptokokkose
De aanwijzingen voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van cryptokokkose op andere plekken (bijv. cryptokokkose van de longen en de huid) zijn beperkt. Hierdoor is het niet mogelijk om een dosisaanbeveling te doen.

Diepe endemische mycosen
De aanwijzingen voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van andere vormen van endemische mycosen zoals paracoccidioidomycose, lymfocutane sporotrichose en histoplasmose zijn beperkt. Hierdoor is het niet mogelijk om een dosisaanbeveling te doen.

Niersysteem
Diflucan dient met voorzichtigheid aan patiënten met nierdisfunctie te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie
Van ketoconazol is bekend dat het bijnierinsufficiëntie veroorzaakt en dit kon ook, hoewel in zeldzame gevallen, vastgesteld worden bij fluconazol. Voor meer informatie over bijnierinsufficiëntie gerelateerd aan gelijktijdige behandeling met prednison, zie rubriek 4.5 **“Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen”**.

Lever- en galsysteem
Diflucan dient met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend.

Zeldzame, soms dodelijke gevallen van ernstige levertoxiciteit zijn met Diflucan geassocieerd, vooral bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen. In de gevallen van levertoxiciteit, geassocieerd met fluconazol, kon geen duidelijk verband met de totale dagdosis, de behandelingsduur, het geslacht of de leeftijd van de patiënt worden aangetoond. Deze levertoxiciteit is meestal reversibel gebleken bij stopzetting van de behandeling.

Patiënten bij wie tijdens behandeling met fluconazol abnormale leverfunctietests ontstaan, moeten nauwlettend worden gevolgd op de ontwikkeling van ernstiger leverletsel. De patiënt moet worden geïnformeerd over symptomen die duiden op ernstig hepatisch effect (belangrijke asthenie, anorexie, aanhoudende misselijkheid, braken en geelzucht). De behandeling met fluconazol moet onmiddellijk worden stopgezet en de patiënt moet een arts raadplegen.

Hart- en bloedvatstelsel
Sommige azolen, waaronder fluconazol, zijn in verband gebracht met verlenging van het QT-interval in het elektrocardiogram. Fluconazol veroorzaakt QT-verlenging via de remming van de rectificerende kaliumstroom (I_{kr}). De QT-verlenging veroorzaakt door andere geneesmiddelen (zoals amiodarone) kan worden versterkt door de remming van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Bij postmarketingsurveillance zijn er zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging en *torsades de pointes* geconstateerd bij patiënten die Diflucan gebruikten. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere verstorende risicofactoren zoals structurele hartziekte, elektrolytstoornissen en gelijktijdige behandeling die eraan kan hebben bijgedragen. Patiënten met hypokaliëmie en gevorderd hartfalen hebben een verhoogd risico op het optreden van levensbedreigende ventriculaire aritmieën en *torsades de pointes*.

Diflucan dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met deze mogelijk pro-aritmische aandoeningen.

De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij zowel het QT-interval verlengen als gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 (CYP) 3A4, is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Halofantrine
Van halofantrine is aangetoond dat het in de aanbevolen therapeutische dosis het QTc-interval verlengt en een substraat van CYP3A4 is. Het gelijktijdige gebruik van fluconazol en halofantrine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Huidreacties
In zeldzame gevallen hebben sommige patiënten die met fluconazol werden behandeld exfoliatieve huidreacties ontwikkeld, zoals het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse. Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld. Aidspatiënten ontwikkelen gemakkelijker ernstige huidreacties op talrijke geneesmiddelen. Indien huiduitslag ontstaat bij een patiënt die behandeld wordt voor een oppervlakkige schimmelinfectie, en indien deze huiduitslag waarschijnlijk te wijten is aan fluconazol, moet de behandeling met dit geneesmiddel worden stopgezet. Patiënten met systemische of invasieve schimmelinfecties bij wie huiduitslag optreedt, moeten regelmatig worden onderzocht. De behandeling met fluconazol moet worden stopgezet bij blaarvormig letsel of erythema multiforme.

Overgevoeligheid

Er is zelden een anafylactische reactie gemeld (zie rubriek 4.3).

Cytochroom P450
Fluconazol is een matige CYP2C9- en CYP3A4-remmer. Fluconazol is ook een sterke remmer van CYP2C19. Met Diflucan behandelde patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden, moeten gevolgd worden (zie rubriek 4.5).

Terfenadine
De gelijktijdige toediening van fluconazol in doseringen die lager dan 400 mg per dag zijn, met terfenadine moet nauwlettend gevolgd worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Candidiasis
Onderzoeken hebben een stijgende prevalentie laten zien van infecties met andere Candida species dan *C. albicans*. Deze species zijn vaak inherent resistent tegen fluconazol (bijv. *C. krusei* en *C. auris*), of ze vertonen een lagere gevoeligheid voor fluconazol (*C. glabrata*). Voor zulke infecties kan een andere antischimmelbehandeling nodig zijn, secundair aan falen van de behandeling. Daarom wordt voorschrijvers geadviseerd rekening te houden met de prevalentie van resistentie tegen fluconazol bij verschillende *Candida* species.

Hulpstoffen
Diflucan poeder voor orale suspensie bevat sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie en sucrase-isomaltase insufficiëntie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Doseringen van 10 ml bevatten 5,5 g of meer suiker. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus. Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor de tanden wanneer het langer dan 2 weken gebruikt wordt.

Diflucan poeder voor orale suspensie bevat natriumbenzoaat. De fles met een capaciteit van 60 ml bevat 83 mg natriumbenzoaat per fles overeenkomend met 2,38 mg/ml.
Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Na reconstitutie bevat Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie 1,13 mg natrium per ml. Dit komt overeen met 4,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Na reconstitutie bevat Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 20 ml (maximale aanbevolen dosis), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen is gecontra-indiceerd:

Cisapride: Er zijn rapporten van cardiale effecten, waaronder *torsades de pointes* bij patiënten bij wie fluconazol en cisapride gelijktijdig werd toegediend. Een gecontroleerde studie wees uit, dat gelijktijdig gebruik van 200 mg fluconazol eenmaal per dag en 20 mg cisapride viermaal per dag een significante toename van de cisaprideplasmaspiegels en een verlenging van het QTc-interval veroorzaakte. De gelijktijdige toediening van fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Terfenadine: Vanwege het voorkomen van ernstige hartritmestoornissen ten gevolge van verlenging van het QTc-interval bij patiënten die azool-antischimmelmiddelen samen met terfenadine toegediend krijgen, zijn er interactiestudies uitgevoerd. Een studie met een dosering van 200 mg fluconazol per dag kon een verlenging van het QTc-interval niet aantonen. Een andere studie met een dagelijkse dosis van 400 mg en 800 mg fluconazol toonde aan dat fluconazol, ingenomen in doses van 400 mg of meer per dag, de plasmaspiegels van terfenadine significant verhoogde bij gelijktijdig gebruik. De gelijktijdige toediening van fluconazol in doses van 400 mg of meer en terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De gelijktijdige toediening van fluconazol in doses lager dan 400 mg per dag en terfenadine moet zorgvuldig gecontroleerd worden.

Astemizol: De gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol kan de klaring van astemizol verminderen. De resulterende verhoogde plasmaconcentraties van astemizol kunnen leiden tot een QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *torsades de pointes*. De gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pimozide: Hoewel niet *in vitro* of *in vivo* onderzocht, kan de gelijktijdige toediening van fluconazol en pimozide resulteren in remming van de metabolisatie van pimozide. De verhoogde plasmaconcentraties van pimozide kunnen leiden tot een QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *torsades de pointes*. De gelijktijdige toediening van fluconazol en pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Kinidine: Hoewel niet *in vitro* of *in vivo* onderzocht, kan de gelijktijdige toediening van fluconazol en kinidine resulteren in remming van de metabolisatie van kinidine. Het gebruik van kinidine werd geassocieerd met QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *torsades de pointes*. De gelijktijdige toediening van fluconazol en kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Erythromycine: Gelijktijdig gebruik van fluconazol en erytromycine kan het risico van cardiotoxiciteit (verlengd QT-interval, *torsades de pointes*) en als gevolg daarvan plotselinge hartdood verhogen. De gelijktijdige toediening van fluconazol en erythromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen kan niet aanbevolen worden:

Halofantrine: Fluconazol kan door het remmende effect op CYP3A4 de plasmaconcentratie van halofantrine verhogen. Gelijktijdig gebruik van fluconazol en halofantrine kan het risico van cardiotoxiciteit (verlengd QT-interval, *torsades de pointes*) en als gevolg daarvan plotselinge hartdood verhogen. Deze combinatie moet vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid dient te worden betracht:

Amiodarone: De gelijktijdige toediening van fluconazol en amiodarone kan de QT-verlenging vergroten. Voorzichtigheid dient te worden betracht als gelijktijdig gebruik van fluconazol en amiodarone noodzakelijk is, met name bij hoge doses fluconazol (800 mg).

Gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen vereist voorzichtigheid en dosisaanpassingen:

Het effect van andere geneesmiddelen op fluconazol

Rifampicine: Gelijktijdige toediening van fluconazol en rifampicine resulteerde in een vermindering van de AUC van fluconazol met 25% en in een verkorting van de halfwaardetijd van fluconazol met 20%. Bij patiënten die gelijktijdig rifampicine ontvangen, dient een verhoging van de fluconazoldosis overwogen te worden.

Uit interactie-onderzoeken is gebleken dat er geen klinisch significante verstoring van de fluconazolabsorptie optreedt wanneer orale fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met voedsel, cimetidine, antacida of na volledige lichaamsbestraling bij beenmergtransplantatie.

Hydrochlorothiazide: In een farmacokinetische interactiestudie met gezonde vrijwilligers steeg de plasmaconcentratie van fluconazol met 40% bij toediening van meerdere doses hydrochlorothiazide in combinatie met fluconazol. Een effect van deze omvang vereist geen wijziging in het doseringsschema van fluconazol bij patiënten aan wie gelijktijdig diuretica worden toegediend.

Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een matige remmer van iso-enzymen 2C9 van cytochroom P450 (CYP) en 3A4. Fluconazol is ook een sterke remmer van het iso-enzym CYP2C19. Naast de waargenomen/gedocumenteerde onderstaande interacties bestaat er een risico van verhoogde plasmaconcentratie van andere verbindingen die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden wanneer ze gelijktijdig met fluconazol toegediend worden. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze combinaties worden gebruikt en de patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Door de lange halfwaardetijd van fluconazol duurt het enzymremmend effect van fluconazol 4 tot 5 dagen na staken van de behandeling met fluconazol voort (zie rubriek 4.3).

Abrocitinib: Fluconazol (remmer van CYP2C19, 2C9, 3A4) verhoogde de blootstelling aan het actieve deel van abrocitinib met 155%. Indien gelijktijdig toegediend met fluconazol, dient de dosis abrocitinib aangepast te worden overeenkomstig de voorschrijfinformatie van abrocitinib.

Alfentanil: Tijdens gelijktijdige behandeling met fluconazol (400 mg) en intraveneus alfentanil (20 μg/kg) bij gezonde vrijwilligers verdubbelde de AUC_{10} van alfentanil, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Een dosisaanpassing van alfentanil kan nodig zijn.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazol verhoogt het effect van amitriptyline en nortriptyline. 5-nortriptyline en/of S-amitriptyline kunnen worden gemeten bij het begin van de combinatietherapie en na een week. De doseringen van amitriptyline/nortriptyline moeten zo nodig aangepast worden.

Amfotericine B: Gelijktijdige toediening van fluconazol en amfotericine B aan geïnfecteerde normale en immunogecompromitteerde muizen toonde de volgende resultaten: een klein bijkomend antischimmeleffect bij systemische infectie met *C. albicans*, geen interactie bij intracraniële infectie met *Cryptococcus neoformans* en antagonisme van de twee geneesmiddelen in systemische infectie met *Aspergillus fumigatus*. De klinische betekenis van de in deze onderzoeken verkregen resultaten is niet bekend.

Anticoagulantia: Sinds het middel in de handel is zijn er, net als voor andere azool-antischimmelmiddelen, bloedingen gemeld (blauwe plekken, epistaxis, gastro-intestinale bloeding, hematurie en melaena) geassocieerd met een toename van de protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig fluconazol en warfarine kregen. Tijdens gelijktijdige behandeling met fluconazol en warfarine was de protrombinetijd tot 2-voudig verlengd, waarschijnlijk als gevolg van remming van de warfarinestofwisseling door CYP2C9. Bij patiënten die gelijktijdig met cumarine of indanedion anticoagulantia en fluconazol behandeld worden, dient de protrombinetijd zorgvuldig gecontroleerd te worden. Een dosisaanpassing van het anticoagulans kan nodig zijn.

Benzodiazepinen (met korte werkingsduur), d.w.z. midazolam, triazolam: Na orale toediening van midazolam veroorzaakte fluconazol een belangrijke toename van de concentraties en psychomotorische effecten van midazolam. Bij gelijktijdig oraal gebruik van fluconazol 200 mg en midazolam 7,5 mg waren de AUC en halfwaardetijd van midazolam respectievelijk 3,7 en 2,2 keer hoger. Bij gelijktijdig dagelijks oraal gebruik van fluconazol 200 mg en triazolam 0,25 mg waren de AUC en halfwaardetijd van triazolam respectievelijk 4,4 en 2,3 keer hoger. Krachtigere en langdurigere effecten van triazolam zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik met fluconazol. Indien het nodig is patiënten tegelijkertijd te behandelen met een benzodiazepine en fluconazol, dient men een vermindering van de benzodiazepinedosis te overwegen en dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Carbamazepine: Fluconazol remt het metabolisme van carbamazepine en een toename van serumcarbamazepine met 30% werd waargenomen. Er is een risico van ontwikkeling van carbamazepinetoxiciteit. Afhankelijk van de effect/concentratiemetingen kan een dosisaanpassing van carbamazepine nodig zijn.

Calciumantagonisten: Sommige calciumantagonisten (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil en felodipine) worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Fluconazol kan de systemische blootstelling van calciumantagonisten verhogen. Frequente controle op bijwerkingen wordt aanbevolen.

Celecoxib: Gedurende de gelijktijdige behandeling met fluconazol (200 mg dagelijks) en celecoxib (200 mg) verhoogden de C_{max} en AUC van celecoxib met respectievelijk 68% en 134%. Een halve dosis celecoxib kan nodig zijn wanneer het gecombineerd wordt met fluconazol.

Cyclofosfamide: De combinatietherapie met cyclofosfamide en fluconazol leidt tot een toename van serumbilirubine en serumcreatinine. De combinatie kan worden gebruikt wanneer meer rekening wordt gehouden met het risico van verhoogd serumbilirubine en serumcreatinine.

Fentanyl: Er is één fataal geval van fentanyl-intoxicatie door mogelijke interactie tussen fentanyl en fluconazol gemeld. Bovendien bleek bij gezonde vrijwilligers dat fluconazol de eliminatie van fentanyl significant vertraagde. Een verhoogde fentanylconcentratie kan ademhalingsdepressie veroorzaken. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op het mogelijk risico van ademhalingsdepressie. Een dosisaanpassing van fentanyl kan nodig zijn.

HMG-CoA-reductase-remmers: Het risico op myopathie en rabdomyolyse neemt toe (dosisafhankelijk) wanneer fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met HMG-CoA-reductase-inhibitoren die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals atorvastatine en simvastatine, of door CYP2C9, zoals fluvastatine (verminderd hepatisch metabolisme van de statine). Wanneer gelijktijdige therapie nodig is, dient de patiënt gecontroleerd te worden op symptomen van myopathie en rabdomyolyse en moeten de creatinekinasespiegels gecontroleerd worden. Behandeling met HMG-CoA-reductaseremmers dient te worden gestaakt wanneer een opmerkelijke toename van de creatinekinase wordt waargenomen of wanneer myopathie/rabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed. Lagere doses HMG-CoA-reductase-remmers kunnen overeenkomstig de voorschrijfinformatie van de statines nodig zijn.

Ibrutinib: Matige remmers van CYP3A4 zoals fluconazol verhogen de plasmaconcentraties van ibrutinib en kunnen het risico op toxiciteit verhogen.

Als de combinatie niet kan worden vermeden, verlaag dan de dosis ibrutinib naar 280 mg eenmaal daags (twee capsules) voor de duur van het gebruik van de remmer en zorg voor nauwlettende klinische controle.

Ivacaftor (alleen of gecombineerd met geneesmiddelen uit dezelfde therapeutische klasse): Gelijktijdige toediening van ivacaftor, een CFTR-potentiator (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), verhoogde de blootstelling aan ivacaftor met factor 3 en de blootstelling aan hydroxymethyl-ivacaftor (M1) met factor 1,9. Een verlaging van de dosis ivacaftor (alleen of gecombineerd) is overeenkomstig de voorschrijfinformatie van ivacaftor (alleen of gecombineerd) nodig.

Olaparib: Matige remmers van CYP3A4 zoals fluconazol verhogen de plasmaconcentraties van olaparib. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Als de combinatie niet kan worden vermeden, beperk de dosis olaparib dan tot 200 mg tweemaal per dag.

Immunosuppressiva (dat wil zeggen ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus):

Ciclosporine: Fluconazol verhoogt significant de concentratie en AUC van ciclosporine. Bij gelijktijdige behandeling met 200 mg fluconazol dagelijks en ciclosporine (2,7 mg/kg/dag) was er een 1,8-voudige toename van de AUC van ciclosporine. Deze combinatie kan worden gebruikt door de dosis ciclosporine afhankelijk van de ciclosporineconcentratie te verlagen.

Everolimus: Hoewel niet *in vivo* of *in vitro* bestudeerd, kan fluconazol de serumconcentraties van everolimus verhogen door remming van CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol verhoogt vermoedelijk de plasmaconcentraties van sirolimus doordat het de omzetting van sirolimus via CYP3A4 en P-glycoproteïne remt. Deze combinatie kan gebruikt worden met een dosisaanpassing van sirolimus die afhankelijk is van de effect/concentratiemetingen.

Tacrolimus: Fluconazol kan de serumspiegel van oraal toegediend tacrolimus tot 5 maal verhogen door remming van de omzetting van tacrolimus door CYP3A4 in de ingewanden. Er werden geen significante farmacokinetische veranderingen waargenomen wanneer tacrolimus intraveneus toegediend werd. Een stijging van de tacrolimusspiegel kan gepaard gaan met nefrotoxiciteit. Afhankelijk van de tacrolimusconcentratie moet de dosis oraal toegediend tacrolimus verminderd worden.

Losartan: Fluconazol remt het metabolisme van losartan tot zijn actieve metaboliet (E-31 74) die grotendeels verantwoordelijk is voor het antagonisme van angiotensine-II-receptoren dat ontstaat tijdens de behandeling met losartan. De bloeddruk van de patiënten moet voortdurend gecontroleerd worden.

Lurasidon: Matige remmers van CYP3A4 zoals fluconazol kunnen de plasmaconcentraties van lurasidon verhogen. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient de dosis lurasidon overeenkomstig de voorschrijfinformatie van lurasidon te worden verlaagd.

Methadon: Fluconazol kan de serumconcentratie van methadon verhogen. Een dosisaanpassing van methadon kan nodig zijn.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen: De C_{max} en AUC van flurbiprofen namen bij gelijktijdige toediening met fluconazol toe met respectievelijk 23% en 81% in vergelijking met de toediening van alleen flurbiprofen. Ook de C_{max} en AUC van de farmacologisch actieve isomeer [S-(+)-ibuprofen] namen toe, met respectievelijk 15% en 82%, wanneer fluconazol gelijktijdig toegediend werd met racemisch ibuprofen (400 mg) in vergelijking met de toediening van alleen racemisch ibuprofen.

Hoewel niet specifiek onderzocht, kan fluconazol de systemische blootstelling verhogen van andere NSAID's die door CYP2C9 (bijv. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac) gemetaboliseerd worden. Frequente controle voor bijwerkingen en aan NSAID's gerelateerde toxiciteit is aanbevolen. Dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het hepatisch metabolisme van fenytoïne. Gelijktijdige herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus leidde tot een verhoging van de fenytoïne-AUC_{24} met 75% en de fenytoïne-C_{min} met 128%. Bij gelijktijdige toediening dient de fenytoïnespiegel gecontroleerd worden om fenytoïnetoxiciteit te voorkomen.

Prednison: Een rapport meldt dat een patiënt die na een levertransplantatie behandeld werd met prednison een acute bijnierschorsinsufficiëntie kreeg toen een kuur van drie maanden met fluconazol gestaakt werd. Het staken van de fluconazol bracht waarschijnlijk een versterkte activiteit van CYP3A4 teweeg, die leidde tot een versnelde afbraak van prednison. Patiënten onder langdurige behandeling met fluconazol en prednison moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op symptomen van bijnierinsufficiëntie indien de fluconazolbehandeling wordt stopgezet.

Rifabutine: Fluconazol verhoogt de serumspiegel van rifabutine, wat leidt tot een stijging van de AUC van rifabutine met maximaal 80%. Uveïtis werd gemeld bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met fluconazol en rifabutine. Bij combinatietherapie moet rekening gehouden worden met symptomen van rifabutinetoxiciteit.

Saquinavir: Fluconazol verhoogt de AUC en C_{max} van saquinavir met respectievelijk ongeveer 50% en 55% als gevolg van remming van de omzetting van saquinavir in de lever door CYP3A4 en remming van het P-glycoproteïne. De interactie met saquinavir/ritonavir is niet onderzocht en zou aanzienlijker kunnen zijn. Dosisaanpassing van saquinavir kan nodig zijn.

Sulfonylureumderivaten: Fluconazol blijkt de halfwaardetijd van gelijktijdig toegediende sulfonylureumderivaten (bijv. chloorpropamide, glibenclamide, glipizide en tolbutamide) bij gezonde vrijwilligers te verlengen. Aanbevolen wordt tijdens gelijktijdige toediening de bloedglucosespiegel regelmatig te controleren en de dosering van het sulfonylureumderivaat zo nodig te verlagen.

Theofylline: In een placebogecontroleerde interactiestudie resulteerde de toediening van 200 mg fluconazol gedurende 14 dagen tot een afname van 18% van de gemiddelde plasmaklaring van theofylline. Patiënten die hoge doses theofylline krijgen of die op een andere wijze een verhoogde kans op theofyllinetoxiciteit hebben, dienen als zij fluconazol krijgen, gecontroleerd te worden op verschijnselen van theofyllinetoxiciteit. De behandeling dient te worden aangepast als er zich verschijnselen van toxiciteit ontwikkelen.

Tofacitinib: De blootstelling aan tofacitinib neemt toe wanneer tofacitinib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die leiden tot zowel matige remming van CYP3A4 als sterke remming van CYP2C19 (bijv. fluconazol). Daarom wordt aanbevolen om de dosis van tofacitinib te verlagen tot 5 mg eenmaal daags als het gecombineerd wordt met deze geneesmiddelen.

Tolvaptan: De blootstelling aan tolvaptan neemt aanzienlijk toe (200% in AUC; 80% in C_{max}) wanneer tolvaptan, een CYP3A4-substraat, gelijktijdig wordt toegediend met fluconazol, een matige CYP3A4-remmer, met het risico van een significante toename van de bijwerkingen, met name significante diurese, dehydratie en acuut nierfalen. Bij gelijktijdig gebruik dient de dosis tolvaptan overeenkomstig de voorschrijfinformatie van tolvaptan te worden verlaagd en dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op met tolvaptan geassocieerde bijwerkingen.

Vinca-alkaloïden: Hoewel niet onderzocht, kan fluconazol de plasmawaarden van vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) verhogen en neurotoxiciteit veroorzaken; dit is mogelijk een gevolg van een remming van CYP3A4.

Vitamine A: Een patiënt die behandeld werd met tretinoïne (een zuurvorm van vitamine A) en fluconazol, ontwikkelde CZS-gerelateerde bijwerkingen in de vorm van een pseudotumor *cerebri*, die na het staken van de behandeling met fluconazol verdwenen. Deze combinatie kan worden gebruikt maar er dient rekening te worden gehouden met het vóórkomen van CZS-gerelateerde bijwerkingen.

Voriconazol (CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer): Gelijktijdige toediening van oraal voriconazol (400 mg Q12u gedurende 1 dag, vervolgens 200 mg Q12u gedurende 2,5 dag) en oraal fluconazol (400 mg op dag 1, vervolgens 200 mg Q24u gedurende 4 dagen) aan 8 gezonde mannelijke proefpersonen leidde tot een verhoging van C_{max} en AUC van voriconazol met gemiddeld respectievelijk 57% (90% BI: 20%, 107%) en 79% (90% BI: 40%, 128%). De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect teniet zouden doen, zijn niet vastgesteld. Controle op bijwerkingen door voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol aansluitend aan fluconazol wordt gebruikt.

Zidovudine: Fluconazol verhoogt de C_{max} en AUC van zidovudine met respectievelijk 84% en 74%, door een afname van ongeveer 45% van de klaring van oraal zidovudine. De halfwaardetijd van zidovudine werd eveneens verlengd met ongeveer 128% na combinatiebehandeling met fluconazol. Patiënten die deze combinatie krijgen, moeten gecontroleerd worden op het ontwikkelen van met zidovudine gerelateerde bijwerkingen. Dosisverlaging van zidovudine kan overwogen worden.

Azitromycine: In een open-label, gerandomiseerde drie-weg cross-over studie met 18 gezonde proefpersonen werden zowel het effect van een eenmalige orale dosis van 1200 mg azitromycine op de farmacokinetische parameters van een eenmalige orale dosis van 800 mg fluconazol als de effecten van fluconazol op de farmacokinetische parameters van azitromycine onderzocht. Er werd geen significante farmacokinetische interactie tussen fluconazol en azitromycine vastgesteld.

Orale contraceptiva: Er zijn twee farmacokinetische studies uitgevoerd met gecombineerde orale contraceptiva bij gebruik van meervoudige doses fluconazol. In de studie waarbij fluconazol toegediend werd in een dosis van 50 mg, waren er geen relevante effecten op de hormoonspiegels, terwijl bij 200 mg per dag de AUC's van ethinyloestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 40% en 24% toenamen. Het is dus onwaarschijnlijk dat meerdere doses fluconazol in deze doseringen een effect hebben op de werkzaamheid van gecombineerde orale contraceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Alvorens de behandeling te starten moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Na een behandeling met een enkelvoudige dosis wordt voorafgaand aan een zwangerschap een wash-outperiode van één week (overeenkomend met 5-6 halfwaardetijden) aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Bij langere behandelingskuren kan bij vrouwen die zwanger kunnen worden zo nodig anticonceptie worden overwogen, te gebruiken gedurende de hele behandelingsperiode en één week na de laatste dosis.

Zwangerschap

Observationele onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op spontane abortus bij vrouwen die zijn behandeld met fluconazol tijdens het eerste en/of tweede trimester in vergelijking met vrouwen die niet werden behandeld met fluconazol of die tijdens dezelfde periode werden behandeld met topische azolen.

Gegevens afkomstig van enkele duizenden zwangere vrouwen die werden behandeld met een cumulatieve dosis van ≤150 mg fluconazol, toegediend in het eerste trimester, laten geen stijging zien van het totale risico op misvormingen in de foetus. In één groot observationeel cohortonderzoek was de blootstelling aan oraal fluconazol in het eerste trimester geassocieerd met een licht gestegen risico op musculoskeletale misvormingen, overeenkomend met ongeveer 1 extra geval per 1 000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses ≤450 mg, vergeleken met vrouwen die werden behandeld met topische azolen, en met ongeveer 4 extra gevallen per 1 000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses die hoger waren dan 450 mg. Het gecorrigeerde relatieve risico was 1,29 (95%-BI: 1,05 tot 1,58) voor 150 mg oraal fluconazol en 1,98 (95%-BI: 1,23 tot 3,17) voor doses die hoger waren dan 450 mg fluconazol.

Uit de beschikbare epidemiologische onderzoeken naar cardiale misvormingen bij gebruik van fluconazol tijdens de zwangerschap komen inconsistente resultaten. Een meta-analyse van vijf observationele onderzoeken waarbij enkele duizenden zwangere vrouwen betrokken waren die tijdens het eerste trimester aan fluconazol werden blootgesteld, wijst echter uit dat het risico op cardiale misvormingen 1,8 tot 2 keer zo hoog is dan wanneer er geen fluconazol en/of topische azolen werden gebruikt.

Casusverslagen beschrijven een patroon van geboortedefecten bij zuigelingen van wie de moeder gedurende drie maanden of langer een hoge dosis (400 tot 800 mg/dag) fluconazol kreeg tijdens de zwangerschap, ter behandeling van coccidioïdomycose. De geboortedefecten die bij deze zuigelingen werden gezien zijn brachycefalie, oordysplasie, grote fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose. Het is onzeker of sprake is van een causaliteit tussen het gebruik van fluconazol en deze geboortedefecten.

Fluconazol in standaarddoseringen en kortetermijnbehandelingen dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij duidelijk noodzakelijk.

Fluconazol in hoge doseringen en/of in langdurige behandelkuren dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt behalve in het geval van levensbedreigende infecties.

Borstvoeding

Fluconazol wordt in de moedermelk in vergelijkbare concentraties uitgescheiden als in het plasma (zie rubriek 5.2). Borstvoeding mag worden voortgezet na een eenmalige dosis fluconazol van 150 mg. Borstvoeding wordt niet aanbevolen na herhaald gebruik of na hoge doses fluconazol. De voordelen van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid dienen in overweging te worden genomen, samen met de klinische noodzaak voor de moeder om Diflucan te gebruiken en de eventuele ongewenste gevolgen van Diflucan of de onderliggende aandoening van de moeder voor het met moedermelk gevoede kind.

Vruchtbaarheid

Fluconazol beïnvloedde de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van Diflucan op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor mogelijk optreden van duizeligheid of convulsies (zie rubriek 4.8) tijdens het gebruik van Diflucan en hen moet worden aangeraden geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld bij behandeling met fluconazol (zie rubriek 4.4)

De meest voorkomende (≥ 1/100 tot < 1/10) bijwerkingen zijn hoofdpijn, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed en huiduitslag.

De volgende bijwerkingen werden tijdens de behandeling met Diflucan waargenomen en gemeld met de volgende frequenties: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, **<** 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	
Psychische stoornissen		Slaperigheid, slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Toevallen, paresthesie, duizeligheid, dysgeusie	Beven	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen			*Torsade de pointes* (zie rubriek 4.4), QT-verlenging (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, braken, diarree, misselijkheid	Constipatie, dyspepsie, flatulentie, droge mond		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogd alanineaminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogd aspartaataminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogd alkalische fosfatase in het bloed (zie rubriek 4.4)	Cholestase (zie rubriek 4.4), geelzucht (zie rubriek 4.4), verhoogd bilirubine (zie rubriek 4.4)	Leverfalen (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire necrose (zie rubriek 4.4), hepatitis (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire schade (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (zie rubriek 4.4)	Geneesmiddeleruptie* (zie rubriek 4.4), urticaria (zie rubriek 4.4), pruritus, toegenomen transpiratie	Toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4), syndroom van Stevens-Johnson (zie rubriek 4.4), acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4), exfoliatieve dermatitis, angio-oedeem, gelaatsoedeem, alopecie	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts		

*waaronder *fixed-drug eruption*

Pediatrische patiënten
Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die tijdens pediatrische klinische onderzoeken werden waargenomen zijn, met uitzondering van de genitale-candidiasisindicatie, vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van overdosering gemeld met Diflucan. Hallucinaties en paranoïde gedrag werden gelijktijdig gemeld.
In het geval van overdosering kan symptomatische behandeling (ondersteunende maatregelen en maagspoelen indien noodzakelijk) voldoende zijn. Fluconazol wordt grotendeels in de urine uitgescheiden; het is dus waarschijnlijk dat geforceerde diurese de uitscheidingssnelheid verhoogt. Een drie uren durende hemodialysesessie verlaagt de plasmaspiegel met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten,
ATC-code: J02AC01

Werkingsmechanisme
Fluconazol is een triazool-antischimmelmiddel. Zijn primaire werkingswijze is de remming van de door het fungaal cytochroom P-450 gemedieerde 14-alfa-lanosterol-demethylering, een essentiële stap in de fungale ergosterolbiosynthese. De accumulatie van 14-alfa-methylsterolen correleert met het erop volgend verlies van ergosterol in het fungaal celmembraan en kan verantwoordelijk zijn voor de antifungale werking van fluconazol. Het is aangetoond dat fluconazol meer selectief is voor fungale cytochroom P-450-enzymen dan voor verschillende cytochroom P-450-enzymsystemen van zoogdieren.

Het is aangetoond dat fluconazol, toegediend in een dosis van 50 mg per dag gedurende perioden tot 28 dagen, geen enkele invloed uitoefent op de plasmatestosteronspiegels bij de man, noch op de steroïdenconcentraties bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Fluconazol, toegediend in doses van 200 mg tot 400 mg per dag, heeft geen klinisch significant effect op de endogene steroïdenconcentraties, noch op de door ACTH gestimuleerde reactie bij gezonde mannelijke vrijwilligers. De interactiestudies tonen aan dat fluconazol, toegediend in enkelvoudige of meervoudige doses van 50 mg, het metabolisme van antipyrine niet beïnvloedt.

Gevoeligheid *in vitro*
In vitro toont fluconazol een antifungale werking tegen klinisch vaak voorkomende *Candida*-soorten (waaronder *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis). C. glabrata* vertoont verlaagde gevoeligheid voor fluconazol, terwijl *C. krusei* en *C.* auris resistent zijn tegen fluconazol. De MIC's en epidemiologische cut-offwaarde (ECOFF) van fluconazol zijn voor *C. guilliermondii* hoger dan voor *C. albicans*.

Fluconazol vertoont ook een *in vitro* werking tegen zowel *Cryptococcus neoformans* en *Cryptococcus gattii* als tegen de endemische schimmels *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* en *Paracoccidioides brasiliensis*.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
In dierstudies is er een correlatie tussen de MIC-waarden en de werkzaamheid tegen experimentele mycosen door *Candida* spp. In klinische onderzoeken is er een bijna 1:1 lineaire relatie tussen de AUC en de dosis van fluconazol. Er is ook een directe maar niet perfecte relatie tussen de AUC of de dosis en een succesvolle klinische respons van orale candidose en in minder mate van candidemie op de behandeling. Vergelijkbare genezing is minder waarschijnlijk voor infecties die veroorzaakt zijn door stammen met een hoger fluconazol-MIC.

Resistentiemechanisme
Candida spp. hebben een aantal resistentiemechanismen tegen azool-antischimmelmiddelen ontwikkeld. De schimmelstammen die een of meer van deze resistentiemechanismen hebben ontwikkeld, staan erom bekend hoge minimum remmende concentraties (MIC's) voor fluconazol te tonen die de werkzaamheid *in vivo* en klinisch ongunstig beïnvloeden.

In doorgaans gevoelige *Candida*-soorten wordt het vaakst gezien dat resistentie zich ontwikkelt via een mechanisme waarbij de doelenzymen van de azolen, die verantwoordelijk zijn voor de biosynthese van ergosterol, een rol spelen. Resistentie kan worden veroorzaakt door mutatie, verhoogde productie van een enzym, geneesmiddel-effluxmechanismen of de ontwikkeling van compenserende routes.

Er zijn meldingen geweest van superinfectie met andere *Candida*-soorten dan *C. albicans*, die vaak inherent verminderd gevoelig zijn voor fluconazol (*C. glabrata)* of resistent zijn tegen fluconazol (bijv. *C. krusei*, *C. auris*). Voor zulke infecties kan een alternatieve antischimmelbehandeling nodig zijn. De resistentiemechanismen zijn bij sommige intrinsiek resistente (*C. krusei*) of opkomende (*C. auris*) *Candida*-soorten niet volledig opgehelderd.

EUCAST-breekpunten
Op basis van analyse van farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) gegevens, *in vitro* gevoeligheid en klinische respons, heeft het

EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) de breekpunten voor fluconazol voor *Candida*-soorten bepaald (*EUCAST Fluconazole rational document (2020)* - versie *3;* European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, geldig vanaf 04-02-2020). Deze zijn opgedeeld in breekpunten die niet met de soort gerelateerd zijn, hoofdzakelijk bepaald op basis van FK/FD-gegevens en niet afhankelijk van MIC-distributies van specifieke soorten, en soortgerelateerde breekpunten voor die soorten die het meest met humane infectie geassocieerd worden. Deze breekpunten zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Antischimmelmiddel	Soortgerelateerde breekpunten (S ≤/R >) in mg/l						Niet soortgerelateerde breekpunten [A] S ≤/R > in mg/l
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Gevoelig, R = Resistent
A = Niet-soortgerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op basis van FK/FD-gegevens en zijn niet afhankelijk van MIC-distributies van specifieke soorten. Zij mogen enkel voor organismen die geen specifieke breekpunt hebben, gebruikt worden.
-- = Gevoeligheidstest is niet aanbevolen omdat de soort slecht reageert op behandeling met het geneesmiddel.
* = De gehele soort *C. glabrata* behoort tot categorie I. MIC's tegen *C. glabrata* dienen te worden geïnterpreteerd als resistent wanneer ze hoger zijn dan 16 mg/l. De categorie Gevoelig (≤0,001 mg/l) is eenvoudig om te voorkomen dat "I"-stammen niet ten onrechte als "S"-stammen worden geclassificeerd. I - Gevoelig, verhoogde blootstelling: een micro-organisme wordt geclassificeerd als 'Gevoelig, verhoogde blootstelling' wanneer therapeutisch succes zeer waarschijnlijk is omdat de blootstelling aan het middel wordt verhoogd door aanpassing van het doseringsregime of door de concentratie van het middel op de plaats van de infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van intraveneus en oraal toegediend fluconazol zijn gelijk.

Absorptie
Na orale toediening wordt fluconazol goed geabsorbeerd en bedragen de plasmaspiegels (en de systemische biologische beschikbaarheid) meer dan 90% van de concentraties die bereikt worden na intraveneuze toediening. De orale absorptie van fluconazol wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel. De plasmaspiegels in nuchtere toestand vertonen een piek tussen 0,5 en 1,5 uur na de inname. De plasmaspiegels zijn evenredig met de toegediende dosis. Steady-stateplasmaspiegels van 90% worden bereikt rond de vierde tot de vijfde dag, na herhaalde toediening van één dosis per dag. Door toediening van een oplaaddosis (op dag 1) van tweemaal de gebruikelijke dagelijkse dosis kan de plasmaspiegel op dag 2 het 90% steady-stateniveau bereiken.

Distributie
Het schijnbare distributievolume benadert het totale lichaamswater. De plasma-eiwitbinding is gering (ongeveer 11-12%).

Fluconazol dringt goed door in alle bestudeerde lichaamsvloeistoffen. De concentraties van fluconazol in het speeksel of sputum zijn gelijk aan de plasmaspiegels. Bij patiënten met een fungale meningitis bedragen de fluconazolconcentraties in het cerebrospinale vocht ongeveer 80% van de overeenkomstige plasmaspiegels.

Hoge huidconcentraties van fluconazol, hoger dan de serumspiegels, zijn bereikt in de hoornlaag, de dermis en de epidermis, evenals in het exocrien zweet. Fluconazol accumuleert in de hoornlaag. Bij toediening van een dosis van 50 mg eenmaal per dag bedroeg de concentratie fluconazol na twaalf dagen 73 µg/g en zeven dagen na het einde van de behandeling nog 5,8 µg/g. Bij toediening van 150 mg eenmaal per week bedroeg de concentratie van fluconazol in de hoornlaag op dag 7 23,4 µg/g en zeven dagen na de tweede toediening nog 7,1 µg/g.

De concentratie van fluconazol in de nagels, bij een dosis van 150 mg eenmaal per week gedurende vier maanden, bedroeg 4,05 µg/g in gezonde nagels en 1,8 µg/g in aangetaste nagels; de hoeveelheden fluconazol waren bovendien nog meetbaar in nagelmonsters zes maanden na het einde van de behandeling.

Biotransformatie
Fluconazol wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd. Slechts 11% van een radioactieve dosis wordt via de urine in gewijzigde vorm uitgescheiden. Fluconazol is een matige remmer van de CYP2C9- en CYP3A4-iso-enzymen (zie rubriek 4.5). Fluconazol is ook een sterke remmer van het CYP2C19 iso-enzym.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd in het plasma voor fluconazol is ongeveer 30 uur. De nier is de belangrijkste uitscheidingsweg: ongeveer 80% van de toegediende dosis wordt als ongewijzigd geneesmiddel in de urine teruggevonden. De klaring van fluconazol is evenredig met de creatinineklaring. De aanwezigheid van circulerende metabolieten is niet aangetoond.

De lange plasmahalfwaardetijd vormt de basis voor de eenmalige toediening bij de behandeling van vaginale candidiasis en voor de eenmaal daagse en eenmaal wekelijkse toediening bij de behandeling van overige indicaties.

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie
Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 20 ml/min) nam de halfwaardetijd toe van 30 tot 98 uur. Verlaging van de dosis is daarom nodig. Fluconazol wordt door hemodialyse en in mindere mate door peritoneale dialyse verwijderd. Na een hemodialysesessie van drie uur is ongeveer 50% fluconazol uit het bloed verwijderd.

Farmacokinetiek tijdens de borstvoeding
In een farmacokinetisch onderzoek met tien vrouwen die borstvoeding gaven en die tijdelijk of permanent waren gestopt met de borstvoeding, werden na toediening van een enkelvoudige dosis van 150 mg Diflucan gedurende 48 uur de fluconazolconcentraties in het plasma en de moedermelk gemeten. Fluconazol werd in de moedermelk aangetroffen met een gemiddelde concentratie van ongeveer 98% van de concentratie die in het plasma van de moeder werd aangetroffen. De gemiddelde piekconcentratie in de moedermelk bedroeg 2,61 mg/l en deed zich 5,2 uur na de dosis voor. De geschatte dagelijkse dosis fluconazol die de baby via de moedermelk binnenkrijgt (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) op basis van de gemiddelde piekconcentratie in de melk is 0,39 mg/kg/dag, wat gelijk is aan ongeveer 40% van de aanbevolen neonatale dosis (leeftijd van <2 weken) of 13% van de aanbevolen dosis voor baby's in geval van slijmvliesinfecties door *Candida.*

Farmacokinetiek bij kinderen
De farmacokinetische gegevens werden beoordeeld bij 113 pediatrische patiënten uit vijf studies: twee studies met een eenmalige dosis, twee studies met meervoudige doses en één studie met premature pasgeborenen. De gegevens van een van de studies waren niet interpreteerbaar wegens een verandering van farmaceutische vorm tijdens de studie. Bijkomende gegevens van een compassionate use studie waren beschikbaar.

Na toediening van 2 tot 8 mg/kg fluconazol aan kinderen van 9 maanden tot 15 jaar werd een AUC van ongeveer 38 µg·u/ml per 1 mg/kg dosiseenheid gevonden. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol varieerde tussen 15 en 18 uur en het distributievolume was ongeveer 880 ml/kg na meervoudige toediening. Met fluconazol werd een hogere plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 24 uur na een enkelvoudige dosis gevonden. Dit is vergelijkbaar met de eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol na een enkelvoudige intraveneuze toediening van 3 mg/kg aan kinderen van elf dagen tot elf maanden oud. Het distributievolume in deze leeftijdsgroep was ongeveer 950 ml/kg.

De ervaring met fluconazol bij pasgeborenen is beperkt tot de farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij de eerste dosis was 24 uur (uitersten 9-36 uur) en het gemiddelde geboortegewicht was 0,9 kg (uitersten 0,75-1,10 kg) voor twaalf onvoldragen pasgeborenen met een gemiddelde zwangerschapsduur van ongeveer 28 weken. Zeven patiënten voltooiden het protocol; er werden maximaal vijf intraveneuze infusies van 6 mg/kg fluconazol om de 72 uur toegediend. De gemiddelde halfwaardetijd (uitgedrukt in uren) bedroeg 74 uur (uitersten 44-185) op dag 1, daalde geleidelijk tot gemiddeld 53 uur (uitersten: 30-131) op dag 7, en tot 47 uur (uitersten 27-68) op dag 13. De AUC (µg·u/ml) bedroeg 271 (uitersten 173-385) op dag 1; zij steeg daarna tot gemiddeld 490 (uitersten 292-734) op dag 7, en daalde vervolgens tot gemiddeld 360 (uitersten: 167-566) op dag 13. Het distributievolume (in ml/kg) bedroeg 1183 (uitersten 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (uitersten 510-2130) op dag 7, vervolgens tot 1328 (uitersten 1040-1680) op dag 13.

Farmacokinetiek bij ouderen
Een farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd bij 22 patiënten van 65 jaar of ouder die een eenmalige orale dosis van 50 mg fluconazol kregen. Tien van deze patiënten kregen tegelijkertijd diuretica. De C_{max} was 1,54 µg/ml en trad op 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was 76,4 ± 20,3 µg·u/ml, en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameterwaarden zijn hoger dan analoge waarden die bij jonge mannelijke vrijwilligers zijn gemeld. Gelijktijdige toediening van diuretica veranderde de AUC of C_{max} niet significant. Daarbij waren bij ouderen de creatinineklaring (74 ml/min), het percentage onveranderd in de urine teruggevonden geneesmiddel (0-24 uur, 22%), en de geschatte waarden van nierklaring van fluconazol (0,124 ml/min/kg) gewoonlijk lager dan bij jongere vrijwilligers. Hieruit blijkt dat de verandering van fluconazolbeschikbaarheid bij ouderen gerelateerd is aan de verminderde nierfunctie in deze groep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Carcinogeen potentieel
Fluconazol vertoonde geen bewijs van carcinogeen potentieel bij muizen en ratten die gedurende 24 maanden orale doseringen van 2,5, 5, of 10 mg/kg/dag (ongeveer 2-7 maal de aanbevolen dosis bij de mens) kregen. Mannelijke ratten die 5 en 10 mg/kg/dag kregen, hadden een toegenomen incidentie van hepatocellulaire adenomen.

Mutagenese
Fluconazol, met of zonder metabole activering, testte negatief voor mutageniciteit in 4 stammen van *Salmonella typhimurium*, en in het L5178Y-systeem van lymfoomcellen bij muizen. Cytogenetische studies *in vivo* (beenmergcellen van muizen, na orale toediening fluconazol) en *in vitro* (humane lymfocyten blootgesteld aan fluconazol bij 1000 µg/ml) hebben geen aanwijzingen voor chromosomale mutaties getoond.

Reproductietoxiciteit
Fluconazol had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten die dagelijks orale doses van 5, 10, of 20 mg/kg of parenterale doses van 5, 25, of 75 mg/kg kregen.

Bij doses van 5 of 10 mg/kg werd geen effect op de foetus waargenomen. Bij doses van 25 mg/kg, 50 mg/kg en hoger namen de anatomische afwijkingen bij de foetus toe (overtollige ribben, verwijding van het nierbekken) en was de botvorming vertraagd. Bij doses van 80 tot 320 mg/kg werd een toename van de mortaliteit bij rattenembryo's waargenomen, evenals foetale misvormingen zoals golvende ribben, gehemeltespleet en abnormale craniofaciale ossificatie.
Het begin van de baring was enigszins vertraagd bij 20 mg/kg oraal, dystokie en verlengde baring werd waargenomen bij enkele moederdieren bij 20 mg/kg en 40 mg/kg intraveneus. De verstoorde baringen werden weerspiegeld in een lichte toename van het aantal doodgeboren jongen en een afname van de neonatale overleving bij deze doses. Deze effecten op de baring waren consistent met de soortspecifieke oestrogeen-verlagende eigenschap van hoge doses fluconazol. Een dergelijke hormonale verandering is niet waargenomen bij vrouwen die met fluconazol behandeld werden (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

sacharose
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
titaandioxide (E 171)
xanthaangom (E415)
natriumcitraat
watervrij citroenzuur
natriumbenzoaat (E211)
natuurlijk sinaasappelaroma (bevat sinaasappelolie en maltodextrine)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het poeder voor orale suspensie is 36 maanden.
De houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen.
Gereconstitueerde suspensie: bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor orale suspensie 10 mg/ml en 40 mg/ml
Bewaren beneden 25°C. De fles goed gesloten bewaren.
Voor bewaarcondities na reconstitutie van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een 60 ml hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) fles, met hetzij een kinderveilige plastic sluiting, hetzij een aluminium sluiting met ononderbroken draad, die een wit tot gebroken wit poeder bevat dat na reconstitutie een witte tot gebroken witte suspensie met sinaasappelsmaak geeft.

Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie:
Een fles met een capaciteit van 60 ml bevat 24,4 g poeder voor orale suspensie. Na reconstitutie is het volume van de suspensie 35 ml.

Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie:

Een fles met een capaciteit van 60 ml bevat 24,4 g poeder voor orale suspensie. Na reconstitutie is het volume van de suspensie 35 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Er wordt een doseerspuit voor orale toediening van 5 ml met maatverdeling met een aan de fles aangepast opzetstuk bij de 60 ml fles geleverd. De gradaties van de doseerspuit voor orale toediening worden in stappen van 0,2 ml weergegeven.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereidingsaanwijzingen:
De gereconstitueerde suspensie geeft na reconstitutie een witte tot gebroken witte suspensie met sinaasappelsmaak.

Poeder voor orale suspensie 10 mg/ml of 40 mg/ml in een fles met een capaciteit van 60 ml: 35 ml suspensie na reconstitutie:

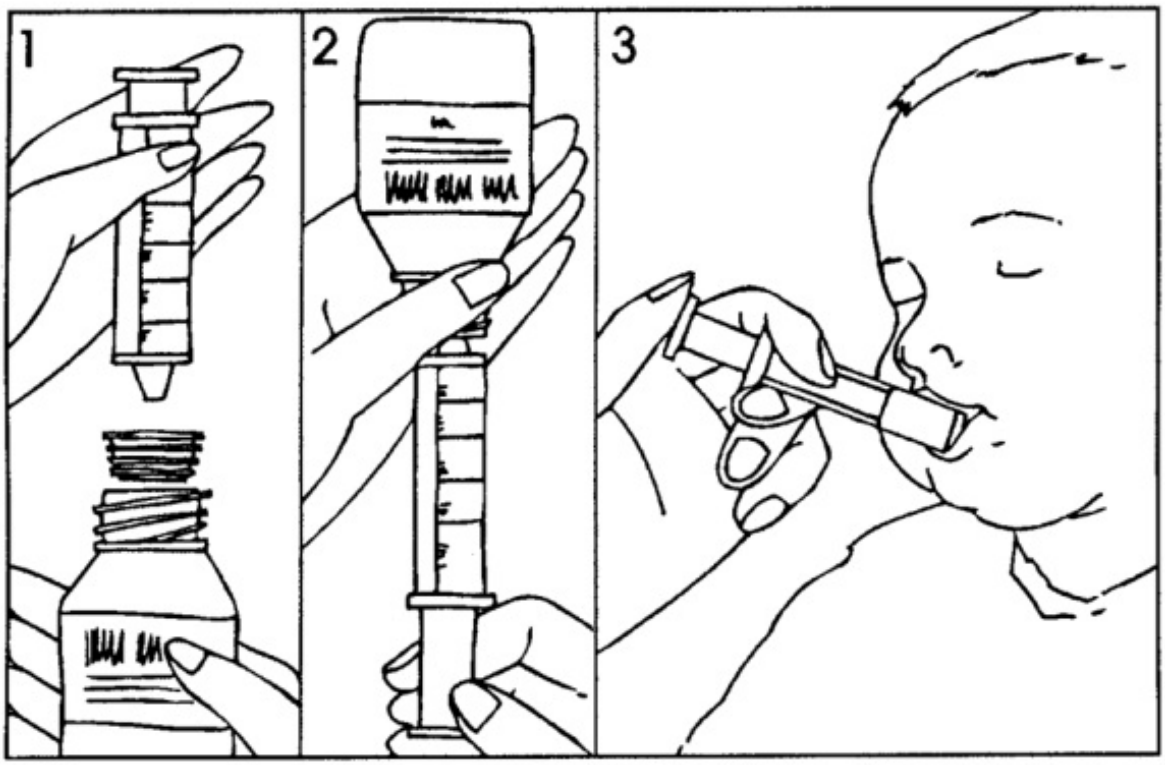
1. Tik op de fles om het poeder los te maken.
2. Reconstitueer door 24 ml water toe te voegen. Voeg eerst een kleine hoeveelheid plat water toe en schud dit zeer goed. Voeg vervolgens water toe tot het niveau (□) dat op de fles is aangegeven (dit komt overeen met een totale nodige toevoeging van 24 ml water).
3. Schud goed gedurende 1 tot 2 minuten tot een goed gemengde suspensie wordt verkregen.
4. Na reconstitutie is de bruikbare hoeveelheid 35 ml.
5. Schrijf de uiterste houdbaarheidsdatum van de gereconstitueerde suspensie op het flesetiket (de houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen).

Gebruiksaanwijzingen:

De gesloten fles van de gereconstitueerde suspensie vóór elk gebruik schudden.

Gebruiksaanwijzingen voor de doseerspuit voor orale toediening:
De bereide suspensie goed schudden.

1. De fles openmaken (veiligheidsdop).
2. Het opzetstuk van de doseerspuit voor orale toediening in de hals van de fles duwen (figuur 1).
3. De fles en de doseerspuit voor orale toediening omkeren en de door de arts voorgeschreven hoeveelheid suspensie opzuigen (figuur 2). De gradaties op de doseerspuit voor orale toediening zijn in ml aangegeven. Bij pediatrische patiënten mag een maximale dosis van 400 mg per dag niet worden overschreden (zie rubriek 4.2).
4. Draai de fles met de doseerspuit voor orale toediening weer rechtop en maak de doseerspuit voor orale toediening los van de fles.
5. Het geneesmiddel kan rechtstreeks in de mond toegediend worden met behulp van de doseerspuit voor orale toediening. Houd de patiënt gedurende de toediening rechtop. Richt de doseerspuit voor orale toediening naar de binnenkant van de wang en spuit de suspensie langzaam in de mond van de patiënt (figuur 3).
6. De doseerspuit voor orale toediening spoelen.
7. De fles sluiten met de veiligheidsdop; het opzetstuk op de hals van de fles laten.



Omrekening van de dosis poeder voor orale suspensie van mg/ml naar ml/kg lichaamsgewicht (LG) voor pediatrische patiënten:

Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie:

Bij kinderen dient Diflucan poeder voor orale suspensie zo nauwkeurig mogelijk te worden afgemeten volgens de volgende formule:

$$\text{Dosis in ml/dag} = \frac{\text{gewicht van het kind (kg)} * \text{voorgeschreven dosering (mg/kg)}}{\text{productsterkte (mg/ml)}}$$

De gradaties van de doseerspuit voor orale toediening worden in stappen van 0,2 ml weergegeven. Voor tussenliggende gewichten en doseringen dient de toe te dienen dosis in ml daarom te worden berekend en vervolgens naar boven of beneden te worden afgerond naar de dichtstbijzijnde gradatie van de doseerspuit voor orale toediening:

Bijvoorbeeld, een kind dat 11 kg weegt en Diflucan 3 mg/kg/dag voorgeschreven krijgt, dient 33 mg/dag toegediend te krijgen, wat overeenkomt met 3,3 ml van de 10 mg/ml orale suspensie. De dosis kan naar 3,4 ml worden afgerond, de dichtstbijzijnde gradatie op de doseerspuit voor orale toediening, om de volledige dosis te geven.

Bij pediatrische patiënten mag een maximale dosis van 400 mg per dag niet worden overschreden (zie tabel *).
Het gebruik van Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie wordt niet aanbevolen voor doses > 15,0 ml (zie tabel, grijs gemarkeerde doses).
Wanneer doses 15,0 ml overschrijden, wordt aanbevolen om Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie te gebruiken.

Tabel met doseringsvoorbeelden:

	Dosering (bijbehorende dosis in ml/dag)		
Gewicht kg	3 mg/kg/dag	6 mg/kg/dag	12 mg/kg/dag
3 kg	1,0 ml	1,8 ml	3,6 ml
5 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
7,5 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
10 kg	3,0 ml	6,0 ml	12,0 ml
12,5 kg	3,8 ml	7,6 ml	15,0 ml
15 kg	4,6 ml	9,0 ml	18,0 ml
20 kg	6,0 ml	12,0 ml	24,0 ml
25 kg	7,6 ml	15,0 ml	30,0 ml
30 kg	9,0 ml	18,0 ml	36,0 ml
35 kg	10,6 ml	21,0 ml	40,0 ml*
40 kg	12,0 ml	24,0 ml	40,0 ml*
45 kg	13,6 ml	27,0 ml	40,0 ml*

Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie:

Bij kinderen dient Diflucan poeder voor orale suspensie zo nauwkeurig mogelijk te worden afgemeten volgens de volgende formule:

$$\text{Dosis in ml/dag} = \frac{\text{gewicht van het kind (kg)} * \text{voorgeschreven dosering (mg/kg)}}{\text{productsterkte (mg/ml)}}$$

De gradaties van de doseerspuit voor orale toediening worden in stappen van 0,2 ml weergegeven. Voor tussenliggende gewichten en doseringen dient de toe te dienen dosis in ml daarom te worden berekend en vervolgens naar boven of beneden te worden afgerond naar de dichtstbijzijnde gradatie van de doseerspuit voor orale toediening:

Bijvoorbeeld, een kind dat 23 kg weegt en Diflucan 6 mg/kg/dag voorgeschreven krijgt, dient 138 mg/dag toegediend te krijgen, wat overeenkomt met 3,45 ml van de 40 mg/ml orale suspensie. De dosis kan naar 3,4 ml worden afgerond, de dichtstbijzijnde gradatie op de doseerspuit voor orale toediening, om de volledige dosis te geven.

Bij pediatrische patiënten mag een maximale dosis van 400 mg per dag niet worden overschreden (zie tabel *).
Het gebruik van Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie wordt niet aanbevolen voor gewichten lager dan 15 kg. Voor gewichten lager dan 15 kg wordt aanbevolen om Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie te gebruiken.

	Dosering (bijbehorende dosis in ml/dag)		
Gewicht kg	3 mg/kg/dag	6 mg/kg/dag	12 mg/kg/dag
15 kg	1,2 ml	2,2 ml	4,6 ml
20 kg	1,6 ml	3,0 ml	6,0 ml
25 kg	1,8 ml	3,8 ml	7,6 ml
30 kg	2,2 ml	4,6 ml	9,0 ml
35 kg	2,6 ml	5,2 ml	10,0 ml*
40 kg	3,0 ml	6,0 ml	10,0 ml*
50 kg	3,8 ml	7,6 ml	10,0 ml*

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
Alle overblijvende suspensie moet 28 dagen na reconstitutie afgevoerd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie, 60 ml fles : BE160422
Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie, 60 ml fles : BE160413

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 1993.
Datum van laatste verlenging: 8 september 2003.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024
24J01