

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluconazol Accord 50 mg capsules, hard  
Fluconazol Accord 150 mg capsules, hard  
Fluconazol Accord 200 mg capsules, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg, 150 mg of 200 mg fluconazol

Hulpstoffen: 50 mg: Bevat 52 mg lactosemonohydraat  
150 mg: Bevat 157 mg lactosemonohydraat  
200 mg: Bevat 210 mg lactosemonohydraat  
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

50 mg: Capsulewand: Maat 4, witte body en groene cap.  
150 mg: Capsulewand: Maat 1, blauwe body en blauwe cap.  
200 mg: Capsulewand: Maat 0, witte body en witte cap.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Fluconazol Accord is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties veroorzaakt door schimmels (zie rubriek 5.1).

Fluconazol Accord is bij volwassenen geïndiceerd voor de behandeling van:

- Cryptococcon-meningitis (zie rubriek 4.4).
- Coccidioidomycose (zie rubriek 4.4).
- Invasieve candidiasis.
- Candidiasis van de oppervlakkige slijmvliezen waaronder orofaryngeale candidiasis, oesofagale candidiasis, candidurie en chronische candidiasis van de huid en slijmvliezen.
- Chronische atrofische orale candidiasis (pijnlijke mond bij patiënten die een kunstgebit dragen) als de orodentale hygiëne of een lokale behandeling onvoldoende zijn.
- Vaginale candidiasis, zowel acuut als recidiverend; als lokale behandeling niet geschikt is.
- Candida balanitis als lokale behandeling niet geschikt is.
- Dermatomycosen waaronder *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* en candida-infecties van de huid waarbij een systemische behandeling geïndiceerd is.
- *Tinea unguium* (onychomycose) als andere middelen niet geschikt worden geacht.

Fluconazol Accord is bij volwassenen geïndiceerd voor de profylaxe van:

- Recidivering van cryptococcon-meningitis bij patiënten met een hoog risico op recidief.
- Recidivering van orofaryngeale of oesofagale candidiasis bij patiënten met hiv-infectie met een hoog risico op recidief.
- Ter vermindering van de incidentie van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episoden per jaar).
- Candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie (zoals patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie krijgen, of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie krijgen (zie rubriek 5.1)).

Fluconazol Accord is geïndiceerd bij voldragen neonaten, zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten van 0-17 jaar:

Fluconazol Accord wordt gebruikt voor de behandeling van candidiasis van de oppervlakkige slijmvliezen (orofaryngeale en oesofagale candidiasis), invasieve candidiasis, cryptococcon-meningitis en de profylaxe van candida-infecties bij patiënten met immunodeficiëntie. Fluconazol Accord kan worden gebruikt als onderhoudstherapie ter voorkoming van recidivering van cryptococcon-meningitis bij kinderen met een hoog risico op recidief (zie rubriek 4.4).

De behandeling mag worden ingesteld voor de resultaten van culturen of ander laboratoriumonderzoek bekend zijn. Als de resultaten bekend zijn, dient de behandeling tegen infecties echter dienovereenkomstig te worden aangepast.

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antimycotica dienen in overweging te worden genomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosering dient te worden bepaald door het type en de ernst van de infectie. De behandeling van infecties die meervoudige toediening vereisen dient te worden voortgezet tot de klinische parameters en laboratoriumtesten aangeven dat de actieve schimmelinfectie tot rust is gekomen. Een inadequate behandelingsduur kan leiden tot recidief van de actieve infectie.

### Volwassenen

Indicaties voor gebruik		Dosering	Duur van de behandeling
<b>Cryptococose</b>	- Behandeling van cryptococcon-meningitis.	Startdosis: 400 mg op dag 1 Vervolgdosis: 200 tot 400 mg eenmaal per dag	Doorgaans ten minste 6 tot 8 weken. Bij levensbedreigende infecties mag de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 800 mg

Indicaties voor gebruik		Dosering	Duur van de behandeling
	- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidivering van cryptococcen-meningitis bij patiënten met een hoog risico op recidief.	200 mg eenmaal per dag	Onbepaald met een dagelijkse dosering van 200 mg
<b>Coccidioidomycose</b>		200 tot 400 mg eenmaal per dag	11 tot 24 maanden of langer, afhankelijk van de patiënt Voor sommige infecties en met name voor meningeale aandoeningen kan 800 mg per dag worden overwogen
<b>Invasieve candidiasis</b>		Startdosis: 800 mg op dag 1 Vervolgdosis: 400 mg eenmaal per dag	Over het algemeen is de aanbevolen behandelingsduur voor candidemie tot 2 weken na de eerste negatieve bloedcultuur en het verdwijnen van de tekenen en symptomen van candidemie.
<b>Behandeling van candidiasis van de oppervlakkige slijmvliezen</b>	- Orofaryngeale candidiasis	Startdosis: 200 tot 400 mg op dag 1 Vervolgdosis: 100 tot 200 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen (tot remissie van orofaryngeale candidiasis) Bij patiënten met ernstig verminderde werking van het immuunsysteem mogen langere behandelingsperioden worden aangehouden
	- Oesofagale candidiasis	Startdosis: 200 tot 400 mg op dag 1 Vervolgdosis: 100 tot 200 mg eenmaal per dag	14 tot 30 dagen (tot remissie van oesofagale candidiasis) Bij patiënten met ernstig verminderde werking van het immuunsysteem mogen langere behandelingsperioden worden aangehouden

Indicaties voor gebruik		Dosering	Duur van de behandeling
	- Candidurie	200 tot 400 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen. Bij patiënten met ernstig verminderde werking van het immuunsysteem mogen langere behandelingsperioden worden gehanteerd.
	- Chronische atrofische candidiasis	50 mg eenmaal per dag	14 dagen
	- Chronische candidiasis van de huid en slijmvliezen	50 tot 100 mg eenmaal per dag	Maximaal 28 dagen. Langere periodes mogen worden gehanteerd afhankelijk van zowel de ernst van de infectie als de onderliggende verminderde werking van het immuunsysteem en de onderliggende infectie.
<b>Preventie van recidivering van candidiasis van de oppervlakkige slijmvliezen bij patiënten met hiv-infectie en een hoog risico op recidief</b>	- Orofaryngeale candidiasis	100 tot 200 mg eenmaal per dag of 3 maal per week 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immunosuppressie
	- Oesofagale candidiasis	100 tot 200 mg eenmaal per dag of 3 maal per week 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immunosuppressie
<b>Genitale candidiasis</b>	- Acute vaginale candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Een enkele dosis
	- Behandeling en profylaxe van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episoden per jaar).	150 mg om de drie dagen met in totaal drie doses (dag 1, 4 en 7), en vervolgens een onderhoudsdosis van 150 mg eenmaal per week	Onderhoudsdosis: 6 maanden.
<b>Dermatomyose</b>	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida-infecties</i>	150 mg eenmaal per week of 50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken. Voor <i>tinea pedis</i> kan een behandelingsduur van maximaal 6 weken nodig zijn
	- <i>tinea versicolor</i>	300 tot 400 mg eenmaal per week	1 tot 3 weken
		50 mg eenmaal daags	2 tot 4 weken

Indicaties voor gebruik		Dosering	Duur van de behandeling
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycose)	150 mg eenmaal per week	De behandeling moet worden voortgezet tot de geïnfecteerde nagel is vervangen (tot er een ongeïnfecteerde nagel groeit). De nieuwgroei van vingernagels en teennagels duurt normaliter respectievelijk 3 tot 6 maanden en 6 tot 12 maanden. De groeisnelheid kan echter per individu en met de leeftijd sterk verschillen. Na succesvolle behandeling van langdurige, chronische infecties kan de nagel soms misvormd blijven.
<b>Profylaxe van candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie</b>		200 tot 400 mg eenmaal per dag	De behandeling moet worden ingesteld verscheidene dagen voor het vermoedelijke optreden van neutropenie en worden voortgezet tot 7 dagen nadat de patiënt hersteld is van de neutropenie (als de neutrofielentelling hoger is dan 1000 cellen per mm <sup>3</sup> ).

### **Speciale patiëntengroepen**

#### Ouderen

De dosering dient te worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie 'Verminderde nierfunctie').

#### Verminderde nierfunctie

Fluconazol wordt voornamelijk onveranderd in de urine uitgescheiden. Aanpassing van de enkelvoudige dosering is niet noodzakelijk. Patiënten (inclusief pediatrische patiënten) met een verminderde nierfunctie die meervoudige doses fluconazol krijgen, moeten een aanvangsdosis van 50 tot 400 mg krijgen, afhankelijk van de aanbevolen dagelijkse dosering voor de indicatie. Na deze startdosering moet de dagelijkse dosis (afhankelijk van de indicatie) worden vervolgd op basis van de volgende tabel:

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

Patiënten die hemodialyse ondergaan, moeten na elke hemodialysesessie 100% van de aanbevolen dosering krijgen. Op dagen dat ze niet gedialiseerd worden, moeten ze een gereduceerde dosis krijgen afhankelijk van hun creatinineklaring.

#### Verminderde leverfunctie

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar voor patiënten met een verminderde leverfunctie. Daarom moet fluconazol met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met leverdisfunctie (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### Pediatrische populatie

In de pediatrische populatie dient de maximale dosis van 400 mg per dag niet te worden overschreden.

Evenals bij vergelijkbare infecties bij volwassenen is de behandelingsduur gebaseerd op de klinische en de mycologische reactie. Fluconazol Accord wordt elke dag in één enkele dosis toegediend.

Voor pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie: zie de dosering onder 'Verminderde nierfunctie'. De farmacokinetiek van fluconazol is niet bestudeerd bij kinderen met nierinsufficiëntie. (Voor voldragen neonaten bij wie de nieren nog niet goed functioneren: zie hieronder).

Baby's, peuters en kinderen (van 28 dagen tot 11 jaar):

Indicatie	Dosering	Aanbevelingen
- Candidiasis van de oppervlakkige slijmvliezen	Startdosering: 6 mg/kg Vervolgdosis: 3 mg/kg eenmaal per dag	De startdosering mag op de eerste dag worden gebruikt om sneller steady state-concentraties te bereiken.
- Invasieve candidiasis - Cryptococce-meningitis	Dosis: 6 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidivering van cryptococce-meningitis bij kinderen met een hoog risico op recidief.	Dosis: 6 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Profylaxe van <i>Candida</i> bij patiënten met immunodeficiëntie	Dosis: 3 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de mate en de duur van de geïnduceerde neutropenie (zie onder de dosering voor volwassenen)

#### Adolescenten (12-17 jaar)

Afhankelijk van het gewicht en de puberteitsontwikkeling moet de arts die het geneesmiddel voorschrijft, beoordelen welke dosering (volwassenen of kinderen) het meest geschikt is. Klinische gegevens wijzen erop dat kinderen een hogere fluconazolklaring hebben dan bij volwassenen wordt gezien. Om een vergelijkbare systemische blootstelling te bereiken, komt een dosis van 100, 200 en 400 mg voor volwassenen overeen met een dosis van 3, 6 en 12 mg/kg bij kinderen.

De veiligheid en werkzaamheid voor de indicatie genitale candidiasis is niet vastgesteld voor de pediatrie populatie. De op dit moment beschikbare veiligheidsgegevens voor andere pediatrie indicaties worden beschreven in rubriek 4.8. Als de behandeling van genitale candidiasis bij adolescenten (12-17 jaar) absoluut noodzakelijk is, dient de dosering hetzelfde te zijn als die voor volwassenen.

*Voldragen neonaten (0-27 dagen):*

Neonaten scheiden fluconazol langzaam uit. Er zijn weinig farmacokinetische gegevens ter ondersteuning van deze dosering bij voldragen pasgeborenen (zie rubriek 5.2).

<b>Leeftijdsgroep</b>	<b>Dosering</b>	<b>Aanbevelingen</b>
Voldragen neonaten (0-14 dagen)	Dezelfde mg/kg-dosis als voor baby's, peuters en kinderen, om de 72 uur	De maximale dosering van 12 mg/kg om de 72 uur mag niet worden overschreden
Voldragen neonaten (15-27 dagen)	Dezelfde mg/kg-dosis als voor baby's, peuters en kinderen, om de 48 uur	De maximale dosering van 12 mg/kg om de 48 uur mag niet worden overschreden

Wijze van toediening

Fluconazol kan oraal of via intraveneuze infusie worden toegediend. De toedieningsweg is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Bij het overschakelen van intraveneuze op orale toediening of andersom, hoeft de dagelijkse dosis niet te worden aangepast.

De arts dient de meest geschikte farmaceutische vorm en sterkte voor te schrijven afhankelijk van de leeftijd, het gewicht en de dosering. De capsulesamenstelling is niet aangepast voor het gebruik bij baby's en kleine kinderen. Er zijn vloeibare formuleringen van fluconazol verkrijgbaar, die meer geschikt zijn voor deze patiëntengroep.

De capsules moeten in hun geheel worden ingenomen, met of zonder voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Gelijktijdige toediening met terfenadine is op basis van de resultaten van een interactiestudie met meervoudige doses gecontra-indiceerd bij patiënten die fluconazol krijgen in meervoudige dosis van 400 mg per dag of meer. Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 (CYP) 3A4, zoals cisapride, astemizol, pimozide, kinidine en erytromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten die fluconazol krijgen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

*Tinea capitis*

Het gebruik van fluconazol is onderzocht voor de behandeling van *tinea capitis* bij kinderen. Aangehouden werd dat de werkzaamheid niet beter was dan griseofulvine, en het totale succespercentage was lager dan 20%. Daarom dient fluconazol niet te worden gebruikt voor *tinea capitis*.

*Cryptococcose*

Er zijn beperkte aanwijzingen voor de werkzaamheid van fluconazol in de behandeling van cryptococcose op andere plaatsen (bijv. pulmonale en cutane cryptococcose). Daarom kunnen er geen dosisaanbevelingen worden gedaan.

### Endemische diepe mycosen

Er zijn beperkte aanwijzingen voor de werkzaamheid van fluconazol in de behandeling van andere vormen van endemische mycosen zoals *paracoccidioidomycose*, lymfocutane *sporotrichose* en *histoplasmose*. Daarom kunnen er geen dosisaanbevelingen worden gedaan.

### Nieren

Fluconazol Accord moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

### Bijnierschorsinsufficiëntie

Het is bekend dat ketoconazol bijnierschorsinsufficiëntie kan veroorzaken. Dit kan ook van toepassing zijn op fluconazol, hoewel dit zelden wordt gezien. Bijnierschorsinsufficiëntie die gerelateerd is aan gelijktijdige behandeling met prednisolon wordt beschreven in rubriek 4.5, onder “Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen”.

### Lever- en galstelsel

Fluconazol Accord moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met verminderde leverfunctie.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van ernstige hepatotoxiciteit, soms met dodelijke afloop, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten. Er is geen duidelijk causaal verband waargenomen tussen hepatotoxiciteit en de totale dagelijkse dosis fluconazol, de behandelduur of het geslacht of de leeftijd van de patiënt. Hepatotoxiciteit als gevolg van fluconazol is meestal reversibel na het staken van de behandeling.

Patiënten die abnormale leverwaarden ontwikkelen gedurende de behandeling met fluconazol, dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op de mogelijke ontwikkeling van ernstiger leverletsel.

De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van symptomen die kunnen duiden op een ernstig effect op de lever (met name belangrijk zijn asthenie, anorexia, aanhoudende misselijkheid, braken en geelzucht). In dat geval moet de behandeling met fluconazol onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt een arts raadplegen.

### Cardiovasculaire systeem

Sommige azolen, waaronder fluconazol, zijn in verband gebracht met een op het ECG waargenomen verlenging in het QT-interval. Fluconazol veroorzaakt verlenging van het QT-interval door remming van de stroom in het *rectifier potassium channel* (‘gelijkrichtend kaliumkanaal’) ( $I_{kr}$ ). De verlenging van het QT-interval die wordt veroorzaakt door andere geneesmiddelen (zoals amiodaron) kan worden versterkt door de remming van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Tijdens postmarketing surveillance zijn er zeer zelden gevallen van verlenging van het QT-interval en *torsade de pointes* waargenomen bij patiënten die Fluconazol Accord kregen. Deze meldingen omvatten ernstig zieke patiënten met meervoudige, verwarrende risicofactoren zoals structurele hartziekte, stoornissen in de elektrolytenhuishouding en gelijktijdige behandeling, die aan deze symptomen kunnen hebben bijgedragen. Patiënten met hypokaliëmie en gevorderd hartfalen hebben een verhoogd risico op het optreden van levensbedreigende ventrikularitmieën en *torsades des pointes*.

Fluconazol Accord moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met mogelijk pro-aritmische aandoeningen. Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die worden gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP) 3A4 is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

### Halofantrine



Het is aangetoond dat halofantrine het QTc-interval verlengt bij de aanbevolen therapeutische dosering. Het is een substraat van CYP3A4. Het gelijktijdige gebruik van fluconazol en halofantrine wordt derhalve niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Dermatologische reacties

In zeldzame gevallen hebben patiënten een exfoliatieve huidreactie ontwikkeld, zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse, gedurende de behandeling met fluconazol. Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld. AIDS patiënten vertonen een sterkere neiging om ernstige huidreacties te ontwikkelen op diverse geneesmiddelen. Indien zich een huiduitslag ontwikkelt die toegeschreven kan worden aan fluconazol bij een patiënt die wordt behandeld voor een oppervlakkige schimmelinfectie, moet de behandeling met dit middel te worden gestaakt. Patiënten met invasieve/systemische schimmelinfecties die een huiduitslag ontwikkelen, dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden; de fluconazol toediening dient gestaakt te worden indien zich bulleuze laesies of erythema multiforme ontwikkelen.

#### Candidiase

Studies hebben een verhoogde prevalentie van infecties met andere candidasoorten dan *C. albicans* aangetoond. Deze soorten zijn vaak inherent resistent (bijv. *C. krusei* en *C. auris*) of minder gevoelig voor fluconazol (*C. glabrata*). Voor dergelijke infecties kan na het falen van de behandeling een alternatieve antischimmelbehandeling aangewezen zijn. Derhalve wordt voorschrijvers geadviseerd om rekening te houden met de prevalentie van resistentie van verscheidene candidasoorten voor fluconazol.

#### Overgevoeligheid

Zeldzame gevallen van anafylaxie zijn gemeld (zie rubriek 4.3).

#### Cytochroom P450

Fluconazol is een matige CYP2C9- en CYP3A4-remmer. Fluconazol is ook een sterke remmer van CYP2C19. Patiënten die fluconazol krijgen en gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte die worden gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, dienen te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

#### Terfenadine

De gelijktijdige toediening van fluconazol in doseringen lager dan 400 mg per dag en terfenadine dient nauwkeurig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

#### Hulpstoffen

De capsules bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Fluconazol Accord bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### ***Gelijktijdig gebruik met de volgende andere geneesmiddelen is gecontra-indiceerd:***

Cisapride: Er zijn meldingen van cardiale incidenten, waaronder torsade de pointes, bij patiënten die gelijktijdig fluconazol en cisapride kregen toegediend. In een gecontroleerde studie waarbij eenmaal daags 200 mg fluconazol werd toegediend samen met cisapride 20 mg viermaal daags, werd een significante toename van de plasmaspiegels van cisapride en verlenging van het QTc-interval geconstateerd. Gelijktijdige behandeling met fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Terfenadine: Vanwege het optreden van ernstige hartritmestoornissen naast de verlenging van het QTc-interval bij patiënten die werden behandeld met azolen, terwijl ze gelijktijdig ook terfenadine kregen, zijn er interactiestudies uitgevoerd. Een onderzoek naar een dagelijkse dosis van 200 mg fluconazol heeft geen verlenging van het QTc-interval kunnen aantonen. Een ander onderzoek naar een dagelijkse dosis van 400 mg en 800 mg fluconazol heeft aangetoond dat fluconazol, indien genomen in doses van 400 mg of meer per dag, de plasmaspiegels van terfenadine significant verhoogt als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden gebruikt. Gelijktijdige behandeling met terfenadine en fluconazol in dagelijkse doses van 400 mg of meer is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Bij gelijktijdige toediening van terfenadine en fluconazol in dagelijkse doses van minder dan 400 mg dient de patiënt zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Astemizol: Gelijktijdige toediening van fluconazol met astemizol kan de klaring van astemizol verminderen. De verhoogde plasmaconcentraties van astemizol die hier het gevolg van zijn kunnen leiden tot zeldzame gevallen van torsade de pointes. Gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pimozide: Hoewel niet onderzocht *in vitro* of *in vivo*, kan gelijktijdige toediening van fluconazol met pimozide leiden tot remming van het metabolisme van pimozide. De verhoogde plasmaconcentraties van pimozide kunnen leiden tot zeldzame gevallen van torsade de pointes. Gelijktijdige toediening van fluconazol en pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Kinidine: Hoewel niet onderzocht *in vitro* of *in vivo*, kan gelijktijdige toediening van fluconazol met kinidine leiden tot remming van het metabolisme van kinidine. Het gebruik van kinidine is in verband gebracht met verlenging van het QT-interval en zeldzame gevallen van torsade de pointes. Gelijktijdige toediening van fluconazol en kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Erytromycine: Er bestaat een verhoogd risico op cardiotoxiciteit (verlengd QT-interval, torsade de pointes) en dus op plotselinge hartdood, bij gelijktijdig gebruik van fluconazol en erytromycine. Gelijktijdige toediening van fluconazol en erytromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik met de volgende andere geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

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

Gelijktijdig gebruik dat met voorzichtigheid moet worden toegepast:

Amiodaron: Gelijktijdig gebruik van fluconazol met amiodaron kan het QT-interval verlengen. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer het gelijktijdige gebruik van fluconazol en amiodaron noodzakelijk is, vooral bij een hoge dosis fluconazol (800 mg).

Voor gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen zijn voorzorgsmaatregelen en dosisaanpassing noodzakelijk:

Het effect van andere geneesmiddelen op fluconazol

Rifampicine: Gelijktijdige toediening van fluconazol en rifampicine resulteerde in een daling van 25% van de AUC en een 20% kortere halfwaardetijd van fluconazol. Bij patiënten die

gelijktijdig rifampicine ontvangen, dient een verhoging van de dosis fluconazol te worden overwogen.

Interactiestudies hebben aangetoond dat er geen klinische significante verandering is in de absorptie van fluconazol als oraal fluconazol gelijktijdig wordt ingenomen met voedsel, cimetidine, antacida of na radiotherapie van het gehele lichaam in verband met beenmergtransplantatie.

Hydrochloorthiazide: In een farmacokinetische interactie studie leidde gelijktijdige toediening van fluconazol met meerdere doses hydrochloorthiazide aan gezonde vrijwilligers tot een 40% hogere plasmaconcentratie van fluconazol. Het toegenomen effect hoeft niet noodzakelijkerwijs te leiden tot een dosisaanpassing bij patiënten die gelijktijdig een diureticum krijgen.

#### Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een matige remmer van cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 2C9 en van CYP3A4. Fluconazol is ook een sterke remmer van iso-enzym CYP2C19. Naast de hieronder vermelde waargenomen/gedocumenteerde interactie bestaat er een risico op verhoogde plasmaconcentraties van andere verbindingen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP2C19 of CYP3A4 bij gelijktijdige toediening met fluconazol. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij gebruik van deze combinaties en de patiënt dient nauwlettend te worden gevolgd. Het enzymremmende effect van fluconazol houdt 4-5 dagen aan na het stoppen met de behandeling met fluconazol als gevolg van de lange halfwaardetijd van fluconazol (zie rubriek 4.3).

Abrocitinib: Fluconazol (remmer van CYP2C19, 2C9, 3A4) verhoogde de blootstelling aan de actieve vorm van abrocitinib met 155%. Als het gelijktijdig met fluconazol wordt toegediend, pas dan de dosis abrocitinib aan volgens de instructies in de voorschrijfinformatie voor abrocitinib.

Alfentanil: De gelijktijdige toediening van 400 mg fluconazol en van 20 µg/kg intraveneus toegediende alfentanil aan gezonde vrijwilligers, heeft het AUC<sub>10</sub> van alfentanil ongeveer verdubbeld, waarschijnlijk door de remming van CYP3A4. Een aanpassing van de dosering van alfentanil kan noodzakelijk zijn.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazol verhoogt het effect van amitriptyline en nortriptyline. 5-nortriptyline en/of S-amitriptyline kan worden gemeten na initiëring van de combinatietherapie en na één week. De dosering van amitriptyline/nortriptyline dient zo nodig te worden aangepast.

Amfotericine B: Gelijktijdige toediening van fluconazol en amfotericine B bij geïnfecteerde muizen, zowel normale als met immunosuppressie, leidde tot de volgende resultaten: een klein additief, antifungaal effect bij systemische infectie met *C. albicans*, geen interactie in intracraniale infectie met *Cryptococcus neoformans*, en antagonisme tussen de twee geneesmiddelen bij systemische infectie met *Aspergillus fumigatus*. De klinische significantie van deze resultaten is niet bekend.

Anticoagulantia: Bij post-marketingervaring evenals bij andere azoolantischimmelmiddelen zijn bloedingsincidenten (bloeduitstortingen, epistaxis, gastro-intestinale bloedingen, hematurie en melena) gemeld in verband met verhoging in protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig met fluconazol ook warfarine krijgen. Tijdens gelijktijdige behandeling met fluconazol en warfarine was de protrombinetijd met een factor 2 verlengd, waarschijnlijk vanwege de remming van de metabolisering van warfarine via CYP2C9. Bij patiënten die gelijktijdig anticoagulantia van het coumarine- of indanediontype en fluconazol ontvangen,

dient de protrombinetijd nauwgezet te worden gecontroleerd. Dosisaanpassing van het anticoagulans kan noodzakelijk zijn.

Benzodiazepinen (kort werkend), bijv. midazolam, triazolam: Na orale toediening van midazolam resulteerde fluconazol in substantiële verhogingen in midazolam-concentraties en psychomotorische effecten. Na gelijktijdige toediening van 200 mg fluconazol en 7,5 mg oraal midazolam waren de AUC en de halfwaardetijd van midazolam verhoogd met respectievelijk een factor 3,7 en een factor 2,2.

Na gelijktijdige toediening van 200 mg fluconazol per dag en 0,25 mg oraal triazolam waren de AUC en de halfwaardetijd van triazolam verhoogd met respectievelijk een factor 4,4 en een factor 2,3. Bij gelijktijdige behandeling met fluconazol zijn versterkte en verlengde effecten van triazolam waargenomen. Als gelijktijdige behandeling noodzakelijk is bij patiënten die behandeld worden met fluconazol, dient verlaging van de dosis benzodiazepinen te worden overwogen en dienen de patiënten op passende wijze te worden gevolgd.

Carbamazepine: Fluconazol remt het metabolisme van carbamazepine en er is een verhoging waargenomen van de serumcarbamazepine van ongeveer 30%. Er bestaat een risico van het ontwikkelen van carbamazepinetoxiciteit. Dosisaanpassing van carbamazepine kan noodzakelijk zijn, afhankelijk van concentratiemeting/-effect.

Calciumkanaalblokkers: Bepaalde calciumkanaalantagonisten (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil en felodipine) worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Fluconazol kan de systemische blootstelling van de calciumkanaalantagonisten vergroten. Frequentie controle op ongewenste effecten wordt aanbevolen.

Celecoxib: Bij gelijktijdige behandeling met fluconazol (200 mg per dag) en celecoxib (200 mg), steeg de  $C_{max}$  en AUC van celecoxib respectievelijk met 68% en 134%. Als celecoxib wordt gecombineerd met fluconazol, kan het nodig zijn om de dosis celecoxib te halveren.

Cyclofosfamide: Combinatietherapie met cyclofosfamide en fluconazol resulteert in een verhoging van serumbilirubine en -creatinine. De combinatie kan worden gebruikt als extra aandacht wordt besteed aan het risico van verhoogde serumbilirubine en creatinine.

Fentanyl: Er is één fataal geval van fentanylintoxicatie gemeld als gevolg van een mogelijke interactie van fentanyl en fluconazol. Bovendien werd bij gezonde vrijwilligers aangetoond dat fluconazol de eliminatie van fentanyl significant vertraagde. Verhoogde fentanylconcentratie kan leiden tot respiratoire depressie. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd vanwege het potentiële risico op respiratoire depressie. Dosisaanpassing van fentanyl kan noodzakelijk zijn.

HMG-CoA-reductaseremmers: Het risico op myopathie en rabdomyolyse neemt (dosisafhankelijk) toe wanneer fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met HMG-CoA-reductaseremmers die worden gemetaboliseerd via CYP3A4, zoals atorvastatine en simvastatine, of via CYP2C9, zoals fluvastatine (verminderd metabolisme van de statine in de lever). Als gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, moet de patiënt worden gevolgd met het oog op symptomen van myopathie en rabdomyolyse en op creatinekinasespiegels. De HMG-CoA-behandeling moet worden gestaakt als de creatinekinasespiegels een beduidende toename vertonen of wanneer myopathie of rabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed. Lagere doses HMG-CoA-reductaseremmers kunnen noodzakelijk zijn volgens instructies in de voorschrijfinformatie voor de statines.

Ibrutinib: Matige remmers van CYP3A4 zoals fluconazol verhogen de plasmaconcentraties van ibrutinib en kunnen de toxiciteit verhogen. Als de combinatie niet kan worden vermeden, beperk de dosis ibrutinib dan tot 280 mg eenmaal per dag (twee capsules) voor de duur van de behandeling met de remmer en zorg dat de patiënt nauwgezet klinisch wordt gevolgd.

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.

Immunosuppressoren (bijv. ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus):

Ciclosporine: Fluconazol veroorzaakt een significante verhoging van de concentratie en de AUC van ciclosporine. Bij gelijktijdige behandeling met fluconazol (200 mg per dag) en ciclosporine (2,7 mg/kg/dag) werd de AUC van ciclosporine verhoogd met een factor 1,8. Deze combinatie mag worden gebruikt als de dosis ciclosporine wordt verlaagd op geleide van de ciclosporineconcentratie.

Everolimus: Hoewel er geen *in vivo* of *in vitro* onderzoek is uitgevoerd, kan fluconazol de serumconcentraties van everolimus verhogen door remming van CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol verhoogt de plasmaconcentraties van sirolimus, waarschijnlijk door remming van de metabolisering van sirolimus via CYP3A4 en P-glycoproteïne. Deze combinatie mag worden gebruikt als de dosis van sirolimus wordt aangepast op geleide van meetresultaten van de werking/concentratie.

Tacrolimus: Fluconazol kan de serumconcentraties van oraal toegediend tacrolimus met een factor tot 5 verhogen als gevolg van de remming van de metabolisering van tacrolimus via CYP3A4 in de darm. Er zijn geen significante farmacokinetische veranderingen waargenomen wanneer tacrolimus intraveneus werd gegeven. Verhoogde tacrolimusspiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. De dosis oraal toegediend tacrolimus moet worden verlaagd op geleide van de tacrolimusconcentratie.

Losartan: Fluconazol remt de metabolisering van losartan in zijn actieve metaboliet (E-3174) die verantwoordelijk is voor een groot deel van het angiotensine-II-receptor-antagonisme dat optreedt tijdens de behandeling met losartan. Bij deze patiënten dient de bloeddruk continu te worden gecontroleerd.

Lurasidon: Matige remmers van CYP3A4 zoals fluconazol kunnen de plasmaconcentraties van lurasidon verhogen. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, verlaag dan de dosis lurasidon volgens instructies in de voorschrijfinformatie voor lurasidon.

Methadon: Fluconazol kan de serumconcentratie van methadon verhogen. Dosisaanpassing van methadon kan noodzakelijk zijn.

Niet steroïde anti-inflammatoire middelen: De  $C_{max}$  en AUC van flurbiprofen werden bij gelijktijdige toediening met fluconazol verhoogd met respectievelijk 23% en 81%, vergeleken met toediening van alleen flurbiprofen. Op dezelfde manier werden de  $C_{max}$  en AUC van de farmacologisch actieve isomeer [S-(+)-ibuprofen] verhoogd met respectievelijk 15% en 82% bij gelijktijdige toediening van fluconazol met racemisch ibuprofen (400 mg), vergeleken met toediening van alleen racemisch ibuprofen.

Hoewel niet specifiek bestudeerd, heeft fluconazol het potentieel de systemische blootstelling van andere NSAID's die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 (bijv. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac) te verhogen. Frequentie controle op ongewenste effecten en toxiciteit in verband met NSAID's wordt aanbevolen. Dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het hepatische metabolisme van fenytoïne. Gelijktijdige, herhaalde intraveneuze toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne verhoogde de

AUC<sub>24</sub> van fenytoïne met 75% en de C<sub>min</sub> met 128%. Bij gelijktijdige toediening moeten de plasmaconcentraties van fenytoïne worden gevolgd om fenytoïne-toxiciteit te voorkomen.

Prednison: Een patiënt die eerder een levertransplantatie onderging en prednison kreeg, ontwikkelde acute adrenale insufficiëntie toen een behandeling van drie maanden met fluconazol werd beëindigd. Het stoppen van de toediening van fluconazol veroorzaakte waarschijnlijk een toename van de CYP3A4-activiteit, zodat de afbraak van prednison toenam. Patiënten die een langdurige behandeling met fluconazol en prednison ondergaan, dienen nauwgezet te worden gevolgd op tekenen van adrenale insufficiëntie wanneer fluconazol wordt gestopt.

Rifabutine: Fluconazol verhoogt de plasmaconcentraties van rifabutine, hetgeen leidt tot een verhoging van de AUC van rifabutine tot 80%. Er zijn gevallen van uveïtis gerapporteerd bij patiënten bij wie fluconazol en rifabutine gelijktijdig werden toegediend. Bij combinatietherapie wordt aanbevolen om extra aandacht te besteden aan symptomen van rifabutinetoxiciteit.

Saquinavir: Fluconazol verhoogt de AUC en de C<sub>max</sub> van saquinavir met respectievelijk ongeveer 50% en 55% als gevolg van de remming van de hepatische metabolisering van saquinavir door CYP3A4 en remming van P-glycoproteïne. De interactie met saquinavir/ritonavir is niet onderzocht en kan beduidender zijn. Dosisaanpassing van saquinavir kan noodzakelijk zijn.

Sulfonylureum-derivaten: Bij gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat fluconazol de plasmahalfwaardetijd van gelijktijdig toegediende, orale sulfonylureum-derivaten (chloorpropamide, glibenclamide, glipizide en tolbutamide) verlengt. Bij gelijktijdige toediening wordt frequente controle van de bloedglucosespiegel en gepaste verlaging van de dosis sulfonylureum-derivaten aanbevolen.

Theofylline: In een placebo-gecontroleerd interactie-onderzoek resulteerde de toediening van fluconazol 200 mg gedurende 14 dagen in een verlaging van 18% van de gemiddelde plasmaklaring van theofylline. Patiënten die hoge doses theofylline krijgen of die op andere wijze een verhoogd risico lopen op theofyllinetoxiciteit, dienen zorgvuldig te worden geobserveerd op tekenen van theofyllinetoxiciteit gedurende de behandeling met fluconazol. De behandeling dient te worden aangepast wanneer er tekenen van toxiciteit ontstaan.

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 tofacitinib te verlagen tot 5 mg eenmaal daags wanneer het met deze geneesmiddelen wordt gecombineerd.

Tolvaptan: De blootstelling aan tolvaptan neemt aanzienlijk toe (200% in AUC; 80% in C<sub>max</sub>) 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 dit niet is onderzocht, kan fluconazol de plasmaspiegels van de vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) verhogen en leiden tot neurotoxiciteit, hetgeen mogelijk is dankzij een remmend effect op CYP3A4.

Vitamine A: Op basis van een casus-rapport bij één patiënt die combinatietherapie ontving met all-transretinoïnezuur (een zuurvorm van vitamine A) en fluconazol, hebben zich CZS-gerelateerde bijwerkingen ontwikkeld in de vorm van pseudotumorcerebri, die verdwenen na het staken van de behandeling met fluconazol. Deze combinatie kan worden gebruikt maar er dient rekening te worden gehouden met CZS-gerelateerde bijwerkingen.

Voriconazol: (Een CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer): Gelijktijdige toediening van oraal voriconazol (400 mg elke 12 uur op dag 1, daarna 200 mg om de 12 uur voor 2 ½ dag) en oraal fluconazol (400 mg op dag 1, daarna 200 mg om de 24 uur voor 4 dagen) aan 8 gezonde mannelijke vrijwilligers had een verhoging van de  $C_{max}$  en  $AUC_T$  van voriconazol tot gevolg van gemiddeld (respectievelijk) 57% (90% BI: 20%, 107%) en 79% (90% BI: 40%, 128%). Lagere dosis en/of toedieningsfrequenties van voriconazol en fluconazol die dit effect zouden elimineren, zijn niet vastgesteld. Controle op ongewenste effecten die verband houden met voriconazol wordt aanbevolen bij sequentiële toediening van voriconazol na fluconazol.

Zidovudine: Fluconazol verhoogt de  $C_{max}$  en AUC van zidovudine met respectievelijk 84% en 74%, als gevolg van een daling van ongeveer 45% in orale zidovudineklaring. De halfwaardetijd van zidovudine werd ook verlengd met ongeveer 128% bij combinatietherapie met fluconazol. Patiënten die deze combinatie ontvangen dienen te worden gevolgd op de ontwikkeling van bijwerkingen die verband houden met zidovudine. Dosisreductie van zidovudine kan worden overwogen.

Azithromycine: In een open-label, gerandomiseerd drievoudig cross-over-onderzoek onder 18 gezonde vrijwilligers werd het effect van een enkelvoudige orale dosis van 1200 mg azithromycine onderzocht op de farmacokinetiek van een enkelvoudige orale dosis van 800 mg fluconazol, alsmede de effecten van fluconazol op de farmacokinetiek van azithromycine. Er werd geen statistisch significante farmacokinetische interactie tussen fluconazol en azithromycine geconstateerd.

Orale anticonceptiva: Er zijn twee farmacokinetische onderzoeken met gecombineerde orale anticonceptiva uitgevoerd waarbij meervoudige doses fluconazol werden gebruikt. Er waren geen relevante effecten op de hormoonspiegel in het 50 mg fluconazolonderzoek, terwijl bij 200 mg per dag de AUC's van ethinylestradiol en levonorgestrel werden verhoogd tot respectievelijk 40% en 24%. Daarom zal het gebruik van fluconazol in deze doses waarschijnlijk geen effect hebben op de werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva.

Ivacaftor (alleen of in combinatie met geneesmiddelen in dezelfde therapeutische klasse): Gelijktijdige toediening met ivacaftor, een cystische fibrose transmembraangeleiderregelaar (CFTR)-versterker, 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 in combinatie) is noodzakelijk volgens instructies in de voorschriftinformatie voor ivacaftor (alleen of in combinatie).

#### **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 fluconazole 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.

Uit gegevens van enkele duizenden zwangere vrouwen die werden behandeld met een cumulatieve dosis van  $\leq 150$  mg fluconazol, toegediend tijdens het eerste trimester, blijkt dat er geen toename is van het algehele risico op misvormingen van de foetus. In één grote, observationele cohortstudie werd blootstelling aan oraal fluconazol tijdens het eerste trimester in verband gebracht met een kleine stijging van het risico op misvormingen van het skeletspierstelsel, overeenkomend met ongeveer 1 extra geval per 1000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses  $\leq 450$  mg, vergeleken met vrouwen die behandeld werden met topische azolen; en met ongeveer 4 extra gevallen per 1000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses van meer dan 450 mg. Het bijgestelde 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 van meer 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 standaarddoses en korte behandelingen, mag niet ingenomen worden tijdens de zwangerschap, behalve als er een duidelijke noodzaak voor is.

Fluconazol, in hoge doses of lange behandelingen, mag niet ingenomen worden tijdens de zwangerschap, tenzij bij mogelijk levensbedreigende infecties.

### Borstvoeding

Fluconazol gaat over in de moedermelk om daar dezelfde concentraties te bereiken als in plasma (zie rubriek 5.2). Borstvoeding mag voortgezet worden na een enkelvoudige inname van 150 mg fluconazol. Borstvoeding wordt niet aangeraden bij herhaald gebruik of bij hoge doses van 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 fluconazol te gebruiken en de eventuele ongewenste gevolgen van fluconazol of de onderliggende aandoening van de moeder voor het met moedermelk gevoede kind.

### Vruchtbaarheid

Fluconazol had geen invloed op de vruchtbaarheid in mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).



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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van fluconazol op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd over het mogelijk optreden van duizeligheid of convulsies (zie rubriek 4.8) tijdens de behandeling met fluconazol, en moeten worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen als zich een van deze symptomen voordoet.

#### 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 frequent (>1/10) gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd aspartaat aminotransferase, verhoogd serumalkalinefosfatase en huiduitslag.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met fluconazol, met de volgende frequenties: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel / orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Afgenomen eetlust	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	
Psychische stoornissen		Slaperigheid, slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Convulsies, paresthesie, duizeligheid, smaakverandering	Beven	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen			Torsade de pointes (zie rubriek 4.4), verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, braken, diarree, misselijkheid	Obstipatie, dyspepsie, flatulentie, droge mond		

<b>Systeem orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Niet bekend</b>
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Verhoogde alanine aminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogde aspartaat aminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogde serumalkalinefosfatase (zie rubriek 4.4)	Cholestase (zie rubriek 4.4), geelzucht (zie rubriek 4.4), verhoogde bilirubinespiegel (zie rubriek 4.4)	Leverfalen (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire necrose (zie rubriek 4.4), hepatitis (zie rubriek 4.4), hepatocellulair letsel (zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>	Rash (zie rubriek 4.4)	Erythema* (zie rubriek 4.4), urticaria (zie rubriek 4.4), pruritus, toegenomen transpiratie	Toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4), Stevens-Johnson syndroom (zie rubriek 4.4), acute gegeneraliseerde exanthemateuse pustulose (zie rubriek 4.4), exfoliatieve dermatitis, angio-oedeem, gezichtsoedeem, alopecia	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Myalgie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts		

\*Inclusief vaste-geneesmiddeleruptie.

Pediatische populatie:

Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die zijn vastgelegd tijdens klinische studies onder kinderen, met uitzondering van de indicatie genitale candidiasis, zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen worden gezien.

#### 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gemeld van overdosering met fluconazol. Hallucinaties en paranoïde gedrag werden gelijktijdig gemeld.

In het geval van overdosering zal symptomatische behandeling (ondersteunende maatregelen en maagspoeling indien noodzakelijk) voldoende kunnen zijn.

Fluconazol wordt voornamelijk met de urine uitgescheiden; geforceerde volume diuresis zal waarschijnlijk de eliminatiesnelheid verhogen. Hemodialyse gedurende drie uur vermindert de plasmaspiegels met ongeveer 50 %.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazol- en tetrazol-derivaten. ATC-code: J02AC01.

#### Werkingsmechanisme

Fluconazol is een triazol-antischimmelmiddel. Zijn primaire werkingswijze is de remming van de door het fungaal cytochroom P-450 gemedieerde 14- $\alpha$ -lanosteroldemethylering, een essentiële stap in de fungale ergosterolbiosynthese. De accumulatie van 14- $\alpha$ -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-enzymensystemen van zoogdieren.

Dagelijkse doses van 50 mg fluconazol gedurende 28 dagen hebben geen invloed gehad op de serumspiegels van testosteron bij de man of op de steroïdconcentratie bij de geslachtsrijpe vrouw. Fluconazol in een dosis van 200-400 mg per dag heeft geen klinisch significant effect op de endogene steroïdspiegels of op de respons op ACTH-toediening bij gezonde mannelijke vrijwilligers. Interactiestudies tonen aan dat enkelvoudige of meervoudige fluconazol doses van 50 mg het metabolisme van antipyrine niet beïnvloeden.

#### Gevoeligheid *in vitro*

*In vitro* toont fluconazol een antifungale werking tegen de klinisch algemeen voorkomende *Candida*-soorten (waaronder *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* toont een verminderde 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 *in vitro* ook activiteit 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 mindere mate van candidemie op de behandeling. Vergelijkbare genezing is minder waarschijnlijk voor infecties die veroorzaakt zijn door stammen met een hoger fluconazol-MIC.

### Resistentiemechanismen

*Candida* spp hebben een aantal weerstandsmechanismen tegen azool-antischimmelmiddelen ontwikkeld. De schimmelstammen die een of meer van deze weerstandsmechanismen 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 gedaan van gevallen van superinfectie met *Candida*-soorten anders dan *C. albicans*, die vaak inherent niet gevoelig zijn voor fluconazol (bijv. *C. krusei*). Voor dergelijke gevallen kan een alternatieve antischimmeltherapie nodig zijn. De resistentiemechanismen bij sommige intrinsiek resistente (*C. krusei*) of opkomende (*C. auris*) *Candida*-soorten zijn niet volledig opgehelderd.

Er bestaan rapporten van superinfecties met andere *Candida*-soorten dan *C. albicans*, die vaak intrinsiek minder gevoelig zijn (*C. glabrata*) of resistent zijn voor fluconazol (bijv. *C. krusei*, *C. auris*). Deze infecties kunnen een alternatieve antifungale behandeling vereisen. 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 rationale 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 <sup>A</sup> S≤/R> in mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
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 ( $\leq 0,001$  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 concentratie die bereikt wordt na intraveneuze toediening. De orale absorptie van fluconazol wordt niet beïnvloed door de gelijktijdige inname van voedsel. De plasmaspiegels op de nuchtere maag 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 fluconazolspiegels in het cerebrospinaal 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 was de concentratie fluconazol na twaalf dagen 73  $\mu\text{g/g}$  en zeven dagen na het einde van de behandeling nog 5,8  $\mu\text{g/g}$ . Bij toediening van 150 mg eenmaal per week was de concentratie van fluconazol in de hoornlaag op dag 7 23,4  $\mu\text{g/g}$  en zeven dagen na de tweede toediening nog 7,1  $\mu\text{g/g}$ .

De concentratie van fluconazol in de nagels, bij een dosis van 150 mg eenmaal per week gedurende vier maanden, bedroeg 4,05  $\mu\text{g/g}$  in gezonde nagels en 1,8  $\mu\text{g/g}$  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 isoenzym CYP2C19.

### 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 fluconazol 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 voor 113 pediatrie 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  $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$  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. 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 ( $\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ ) 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, en 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  $\mu\text{g/ml}$  en trad op 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$ , 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 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) bij ouderen 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 in niet-klinische onderzoeken zijn uitsluitend waargenomen na blootstelling die beduidend hoger werd geacht dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

#### Carcinogenese

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 27 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.

#### Mutageen potentieel

Fluconazol, met of zonder metabole activatie, gaf negatieve resultaten in mutageniciteitstesten in 4 *Salmonella typhimurium* stammen en in het muislymfoma-L5178Y-systeem. In cytogenetische *in vivo* (beenmergcellen van knaagdieren na orale toediening van fluconazol) en *in vitro* (humane lymfocyten blootgesteld aan 1000  $\mu\text{g/ml}$  fluconazol) studies werden chromosomale mutaties niet aangetoond.

#### 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**

*Inhoud van de capsule:*

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel  
Natriumlaurylsulfaat  
Magnesiumstearaat (E470b)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

*Capsulewand:*

50 mg:

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Indigotine (E132)  
Geel ijzeroxide (E172)

150 mg

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Patentblauw V (E131)

200 mg:

Gelatine  
Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C. In de originele verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Fluconazol Accord is verpakt in een PVC-Aluminium blister.

50 mg en 200 mg capsules

Verpakkingen à 7, 14, 20, 28, 50 en 100 harde capsules

150 mg capsules

Verpakkingen à 1, 2, 4, 6 en 10 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.



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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

50 mg: RVG 109167  
150 mg: RVG 109169  
200 mg: RVG 109170

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2012  
Datum van verlenging van de vergunning: 23 februari 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 2 februari 2024