

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluconazol Noridem 2 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een ml oplossing voor infusie bevat 2 mg fluconazol.

Elk zakje van 50 ml bevat 100 mg fluconazol.

Elk zakje van 100 ml bevat 200 mg fluconazol.

Elke injectieflacon van 100 ml bevat 200 mg fluconazol.

Elke injectieflacon van 200 ml bevat 400 mg fluconazol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natrium 3,54 mg/ml

Elk zakje van 50 ml bevat 177 mg (7,7 mmol) natrium.

Elk zakje/injectieflacon van 100 ml bevat 354 mg (15,4 mmol) natrium.

Elke injectieflacon van 200 ml bevat 708 mg (30,8 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere kleurloze steriele waterige oplossing zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fluconazol 2 mg/ml is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties (zie rubriek 5.1).

Fluconazol 2 mg/ml is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- cryptokokkenmeningitis (zie rubriek 4.4).
- coccidioïdomycose (zie rubriek 4.4).
- invasieve candidiasis.
- mucosale candidiasis, waaronder orofaryngeale, oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis.
- chronische orale atrofische candidiasis (mondpijn door kunstgebit) indien mondhygiëne of topicale behandeling onvoldoende is.

Fluconazol 2 mg/ml is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- terugval van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met een hoog terugvalrisico.
- terugval van orofaryngeale of oesofageale candidiasis bij patiënten met hiv-infectie die een hoog terugvalrisico hebben.
- profylaxe van candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie (bijvoorbeeld patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie krijgen of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie krijgen (zie rubriek 5.1)).

Fluconazol 2 mg/ml is geïndiceerd bij voldragen pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en adolescenten van 0 tot 17 jaar oud:

Fluconazol 2 mg/ml wordt gebruikt voor de behandeling van mucosale candidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis, cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie. Fluconazol 2 mg/ml kan worden gebruikt als onderhoudsbehandeling ter preventie van een terugval van cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog terugvalrisico (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 moet bepaald worden aan de hand van de aard en de ernst van de schimmelinfectie. De behandeling van infecties die meerdere toedieningen vereisen, moet worden voortgezet tot de klinische parameters of laboratoriumtesten aangeven dat de actieve schimmelinfectie tot rust is gekomen. Een inadequate behandelingsduur kan leiden tot het terugkomen van de actieve infectie.

Volwassenen:

Indicaties		Dosering	Behandelduur
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 terugval van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met hoog terugvalrisico.	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 sommige 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 mucosale candidiasis	- 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 de 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 de 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 aantasting van het immuunsysteem en de infectie
Preventie van terugval van mucosale candidiasis bij met hiv geïnfecteerde patiënten met een hoge kans op terugval	- Orofaryngeale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of 200 mg driemaal per week.	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
	- Oesofageale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of 200 mg driemaal per week	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
Profylaxe van candida-infecties 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 de neutropenie voortgezet worden nadat de neutrofielentelling boven $1000 \text{ cellen per mm}^3$ stijgt.

Speciale populaties

Gebruik bij ouderen

De dosis moet worden aangepast op basis van de nierfunctie (zie 'Nierinsufficiëntie').

Nierinsufficiëntie

Fluconazol 2 mg/ml 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 patiënten (kinderen inbegrepen) met nierinsufficiëntie betreft, moet men beginnen met een aanvangsdosis van 50 mg tot 400 mg die gebaseerd is op de aanbevolen dagelijkse dosis voor de indicatie. Na deze oplaaddosis moet de dagelijkse dosis (afhankelijk van de indicatie) gebaseerd zijn 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, moeten na elke hemodialyse 100% van de aanbevolen dosis krijgen. Op dagen waarop geen dialyse plaatsvindt, moeten deze patiënten een lagere dosis krijgen naargelang hun creatinineklaring.

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten:

De maximale dagelijkse dosis van 400 mg mag bij kinderen niet overschreden worden.

Net als bij soortgelijke infecties bij volwassenen is de behandelingsduur afhankelijk van de klinische en mycologische respons. Fluconazol 2 mg/ml wordt eenmaal per dag toegediend.

Voor kinderen met een verminderde nierfunctie, zie dosering onder 'Nierinsufficiëntie'. De farmacokinetiek van fluconazol is niet onderzocht bij kinderen met nierinsufficiëntie (voor voldragen pasgeborenen die vaak voornamelijk nierimmaturiteit vertonen, zie hieronder).

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

Indicatie	Dosering	Aanbevelingen
- Mucosale candidiasis	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 preventie van terugval van cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog terugvalrisico	Dosis: 6 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Profylaxe van <i>Candida</i> 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 (volwassenen of kinderen) is. 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.

Voldragen pasgeborenen (0 tot en met 27 dagen):

Bij pasgeborenen wordt fluconazol traag uitgescheiden.

Er zijn weinig farmacokinetische gegevens die deze dosering bij voldragen pasgeborenen staven (zie rubriek 5.2).

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

Wijze van toediening

Fluconazol kan oraal of via intraveneuze 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 dagelijkse dosis te wijzigen.

De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm en sterkte voorschrijven in overeenstemming met de leeftijd, het gewicht en de dosis.

De snelheid van de intraveneuze infusie mag niet hoger liggen dan 10 ml/min. Fluconazol 2 mg/ml bestaat uit natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor infusie, waarbij elke 200 mg (zakje/injectieflacon van 100 ml) 15,4 mmol en elke 400 mg (injectieflacon van 200 ml) 30,8 mmol Na⁺ en Cl⁻ bevat. Aangezien fluconazol 2 mg/ml beschikbaar is in de vorm van een verdunde natriumchlorideoplossing moet de toedieningssnelheid van de vloeistof goed berekend worden bij patiënten voor wie een natrium- of vochtrestrictie geldt.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

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 fluconazol 2 mg/ml in meervoudige 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 erytromycine 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%. Fluconazol 2 mg/ml mag daarom niet worden gebruikt voor *tinea capitis*.

Cryptokokkose

Het bewijs voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van cryptokokkose op andere plaatsen (bv. long- en cutane cryptokokkose) is beperkt. Daarom is het niet mogelijk om specifieke dosisaanbevelingen te geven.

Diepe endemische mycosen

Het bewijs voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van andere vormen van endemische mycosen zoals *paracoccidioidomycose*, *lymfocutane sporotrichose* en *histoplasmose* is beperkt. Daarom is het niet mogelijk om specifieke dosisaanbevelingen te geven.

Niersysteem

Fluconazol 2 mg/ml moet aan patiënten met nierdisfunctie met voorzichtigheid worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Ketoconazol kan bijnierinsufficiëntie veroorzaken en dit kan ook, hoewel dit zelden is gezien, van toepassing zijn op fluconazol.

Voor meer informatie over bijnierinsufficiëntie gerelateerd aan de gelijktijdige behandeling met prednison, zie rubriek 4.5 '**Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen**'.

Lever- en galsysteem

Fluconazol 2 mg/ml moet aan patiënten met leverdisfunctie met voorzichtigheid worden toegediend.

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

Patiënten bij wie tijdens de behandeling met fluconazol abnormale leverfunctietesten ontstaan, moeten zorgvuldig 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 electrocardiogram. Fluconazol veroorzaakt QT-verlenging via de remming van de rectificerende kaliumstroom (I_{Kr}). De QT-verlenging veroorzaakt door andere geneesmiddelen (zoals amiodaron) 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 fluconazol gebruikten. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere versturende 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*.

Fluconazol 2 mg/ml moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met mogelijk pro-aritmische aandoeningen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen en die 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 het is een substraat van CYP3A4. Het gelijktijdig gebruik van fluconazol en halofantrine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Huidreacties

In zeldzame gevallen hebben 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. Als zich bij een patiënt die behandeld werd voor een oppervlakkige schimmelinfectie, een uitslag ontwikkelt waarvan geacht wordt dat die aan fluconazol kan worden toegeschreven, moet de behandeling met dit geneesmiddel worden stopgezet. Als patiënten met invasieve/systemische schimmelinfecties huiduitslag ontwikkelen, moeten ze zorgvuldig worden opgevolgd and fluconazol moet worden stopgezet als zich *bulleuze* laesies of *erythema* multiforme ontwikkelen.

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 fluconazol 2 mg/ml behandelde patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden, moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Terfenadine

De gelijktijdige toediening van fluconazol in doses die lager dan 400 mg per dag zijn met terfenadine moet zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Candidiasis

Onderzoeken hebben een stijgende prevalentie laten zien van infecties met andere soorten *Candida* dan *C. albicans*. Deze soorten 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 aan voorschrijvers geadviseerd rekening te houden met de prevalentie van resistentie tegen fluconazol bij verschillende soorten *Candida*.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 708 mg natrium per 200 ml, equivalent aan 35,4 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

17 mmol (391 mg) is ongeveer 20% van de door de WHO aanbevolen hoeveelheid natrium en wordt beschouwd als 'hoog' natrium.

1 dosis van 100 ml (200 mg) of 2 doses van 50 ml (100 mg) is het laagste aantal doseringseenheden waarbij de drempel van 17 mmol (391 mg) natrium bijna wordt bereikt/overschreden. (Zie rubriek 2)

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 des pointes* bij patiënten bij wie fluconazol en cisapride gelijktijdig werden toegediend. Een gecontroleerd onderzoek wees uit dat gelijktijdig gebruik van 200 mg fluconazol eenmaal per dag en 20 mg cisapride viermaal per dag een significante toename van de cisaprideplasma'spiegels 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 interactieonderzoeken uitgevoerd. Een onderzoek met een dosering van 200 mg fluconazol per dag kon een

verlenging van het QTc-interval niet aantonen. Een ander onderzoek met een dagelijkse dosis van 400 mg en 800 mg fluconazol toonde aan dat fluconazol, ingenomen in doseringen 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 met terfenadine moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

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 het metabolisme van pimozide. 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 het metabolisme van kinidine. Het gebruik van kinidine werd in verband gebracht met een QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *torsades de pointes*. De gelijktijdige toediening van fluconazol en kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Erytromycine: 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 erytromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen kan niet worden 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, *torsades de pointes*) en als gevolg daarvan plotselinge hartdood verhogen. Deze combinatie moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik dat met voorzichtigheid betracht moet worden:

Amiodaron: De gelijktijdige toediening van fluconazol en amiodaron kan de QT-verlenging vergroten. Voorzichtigheid moet worden betracht als gelijktijdig gebruik van fluconazol en amiodaron 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, moet een verhoging van de fluconazoldosis overwogen 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.

Hydrochloorthiazide: In een farmacokinetisch interactie-onderzoek werd de plasmaconcentratie van fluconazol met 40% verhoogd bij toediening van een meervoudige dosis hydrochloorthiazide aan gezonde vrijwilligers die gelijktijdig fluconazol ontvingen. Bij een effect van deze orde van grootte is een aanpassing van de dosering van fluconazol niet noodzakelijk bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met diuretica.

Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een matige remmer van de cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen 2C9 en CYP3A4. Fluconazol is ook een sterke remmer van iso-enzym CYP2C19. Naast de waargenomen/gedocumenteerde hieronder genoemde 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 moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Door de lange halfwaardetijd van fluconazol houdt het enzymremmend effect van fluconazol 4-5 dagen na stopzetting van de behandeling met fluconazol aan (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, moet de dosis abrocitinib aangepast 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 dosering van amitriptyline/nortriptyline moet zo nodig worden aangepast.

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 intracraniale infectie met *Cryptococcus neoformans* en antagonisme van de twee geneesmiddelen bij 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 azol-antischimmelmiddelen, bloedingen (blauwe plekken, epistaxis, gastro-intestinale bloeding, hematurie en melena) gemeld in samenhang 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 warfarinemetabolisme door CYP2C9. Bij patiënten die gelijktijdig met het cumarine of indanedione type anticoagulantia en fluconazol behandeld worden, moet de protrombinetijd zorgvuldig worden gecontroleerd. 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, moet men een vermindering van de benzodiazepinedosis overwegen en moet de patiënt zorgvuldig gecontroleerd worden.

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

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

Celecoxib: Tijdens gelijktijdige behandeling met fluconazol (200 mg per dag) en celecoxib (200 mg) stegen de celecoxib C_{max} en AUC met resp. 68% en 134%. Het kan nodig zijn de dosis celecoxib te halveren wanneer het gecombineerd wordt met fluconazol.

Cyclofosfamide: Gecombineerde behandeling 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 verhoogde 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 zorgvuldig worden gecontroleerd op het mogelijke risico van ademhalingsdepressie. Een dosisaanpassing van fentanyl kan nodig zijn.

HMG-CoA-reductaseremmers: Het risico op myopathie en rhabdomyolyse verhoogt (dosisafhankelijk) wanneer fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met HMG-CoA-reductaseremmers gemetaboliseerd via CYP3A4, zoals atorvastatine en simvastatine, of via CYP2C9, zoals fluvastatine (verminderd hepatisch metabolisme van de statine). Als een gelijktijdige behandeling nodig is, moet de patiënt worden geobserveerd op symptomen van myopathie en rhabdomyolyse en moet creatininekinase worden gecontroleerd. HMG-CoA-reductaseremmers moeten worden stopgezet wanneer een duidelijke stijging van creatininekinase wordt geobserveerd, of wanneer myopathie/rhabdomyelose wordt gediagnosticeerd of vermoed. Lagere doses van HMG-CoA-reductaseremmers kunnen nodig zijn overeenkomstig de voorschrijfinformatie van de statines.

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 zorgvuldige klinische controle.

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

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 de plasmaconcentraties van sirolimus vermoedelijk door het metabolisme van sirolimus via CYP3A4 en P-glycoproteïne te remmen. Deze combinatie kan gebruikt worden met een dosisaanpassing van sirolimus die afhankelijk is van de effect/concentratie metingen.

Tacrolimus: Fluconazol kan de serumspiegel van oraal toegediend tacrolimus tot 5 maal verhogen door remming van het metabolisme van tacrolimus door CYP3A4 in de ingewanden. Er werden geen significante farmacokinetische veranderingen waargenomen wanneer tacrolimus intraveneus toegediend werd. Een

stijging van de tacrolimusspiegel werd in verband gebracht met nefrotoxiciteit. Afhankelijk van de tacrolimusconcentratie moet de dosis oraal toegediend tacrolimus worden verminderd.

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 worden gecontroleerd.

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

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 waren verhoogd met respectievelijk 23% en 81% bij gelijktijdige toediening met fluconazol in vergelijking met toediening van flurbiprofen alleen. Evenzo waren de C_{max} en AUC van het farmacologisch actieve isomeer [S-(+)-ibuprofen] verhoogd met respectievelijk 15% en 82% wanneer fluconazol gelijktijdig werd toegediend met racemisch ibuprofen (400 mg) vergeleken met toediening van racemisch ibuprofen alleen.

Hoewel niet specifiek onderzocht, kan fluconazol de systemische blootstelling van andere NSAID's die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 (bijv. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac) verhogen. Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit gerelateerd aan NSAID's is aanbevolen. Een aanpassing van de dosis 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-AUC₂₄ met 75% en de fenytoïne- C_{min} met 128%. Bij gelijktijdige toediening moet 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 behandeling van drie maanden met fluconazol stopgezet werd. De stopzetting van 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 worden gecontroleerd op symptomen van bijnierschorsinsufficiëntie als 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 worden gehouden 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. Een 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 placebogecontroleerd interactie-onderzoek 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, moeten als zij fluconazol krijgen, gecontroleerd worden op verschijnselen van

theofyllinetoxiciteit. De behandeling moet 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 tofacitinib te verlagen tot 5 mg eenmaal daags als het gecombineerd wordt met deze geneesmiddelen.

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

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: Op basis van een case-report bij één patiënt die een combinatietherapie kreeg met all-trans-retinoïdezuur (een zure vorm van vitamine A) en fluconazol, ontwikkelden zich CZS-gerelateerde bijwerkingen in de vorm van pseudotumor *cerebri*, die na het stopzetten van de behandeling met fluconazol verdwenen. Deze combinatie kan worden gebruikt maar er moet rekening worden gehouden met het optreden van CZS-gerelateerde bijwerkingen.

Voriconazol: (CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer): De gelijktijdige toediening van orale voriconazol (400 mg Q12h gedurende 1 dag, dan 200 mg Q12h gedurende 2,5 dagen) en orale fluconazol (400 mg op dag 1, dan 200 mg Q24h gedurende 4 dagen) aan 8 gezonde mannelijke proefpersonen leidde tot een verhoging van C_{max} en AUC_τ van voriconazol met gemiddeld 57% (90% CI: 20%, 107%) en 79% (90% CI: 40%, 128%), respectievelijk. De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect teniet zouden doen, zijn niet vastgesteld. Controle op bijwerkingen die in verband worden gebracht met 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 zidovudine-gerelateerde bijwerkingen. Dosisverlaging van zidovudine kan overwogen worden.

Azitromycine: In een open-label, gerandomiseerd drie-weg cross-over-onderzoek 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 het onderzoek 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 ethinylestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 40% en 24% toenamen. Het is dus onwaarschijnlijk dat het gebruik van 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

Vooraleer de behandeling wordt gestart 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 uitwasperiode van 1 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 werden 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 verhoogd 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% CI 1,05 tot 1,58) voor 150 mg oraal fluconazol en 1,98 (95% CI 1,23 tot 3,17) voor doses die hoger waren dan 450 mg fluconazol.

De beschikbare epidemiologische onderzoeken naar cardiale misvormingen bij gebruik van fluconazol tijdens de zwangerschap leveren inconsistente resultaten. Een meta-analyse van 5 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, heel grote voorste fontanel, gebogen femur en radiohumeraal synostose. Het is onzeker of sprake is van een causaliteit tussen het gebruik van fluconazol en deze geboortedefecten.

Fluconazol in standaarddoses en kortetermijnbehandelingen mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

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

Borstvoeding

Fluconazol wordt uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die vergelijkbaar zijn met die 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 de gezondheid moeten in overweging worden genomen samen met de klinische behoefte van de moeder aan fluconazol 2 mg/ml en mogelijke nadelige effecten op het kind dat borstvoeding krijgt, van fluconazol 2 mg/ml of van de onderliggende aandoening van de moeder.

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 fluconazol 2 mg/ml op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor mogelijk optreden van duizeligheid of convulsies (zie rubriek 4.8) tijdens het gebruik van fluconazol 2 mg/ml 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 bijwerkingen ($\geq 1/100$ en $< 1/10$) zijn hoofdpijn, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed en huiduitslag.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met fluconazol 2 mg/ml met de volgende frequenties: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Vaak	Niet vaak	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hypercholesteroliëmie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	
Psychische stoornissen		Slaperigheid, slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Convulsies, paresthesie, duizeligheid, smaakperversie	Tremor	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen			<i>Torsade de pointes</i> (zie rubriek 4.4), QT-verlenging (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, braken, diarree, misselijkheid	Constipatie dyspepsie, winderigheid, droge mond		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanineaminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogde aspartaataminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogde alkalische fosfatase in het	Cholestase (zie rubriek 4.4), geelzucht (zie rubriek 4.4), verhoogde 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)	

	bloed (zie rubriek 4.4)			
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (zie rubriek 4.4)	Geneesmiddel eruptie* (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, angiooedeem, gelaatsoedeem, alopecie	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts		

* waaronder 'fixed drug eruption'

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

Pediatrische patiënten

Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die tijdens klinisch onderzoek bij kinderen werden geregistreerd, zijn 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn meldingen van overdosering met fluconazol 2 mg/ml. Hallucinaties en paranoïde gedrag werden gelijktijdig gemeld.

In geval van overdosering kan symptomatische behandeling (met ondersteunende maatregelen en maagspoeling indien nodig) afdoende zijn.

Fluconazol wordt grotendeels uitgescheiden in de urine. Geforceerde volumediurese zou de eliminatiesnelheid waarschijnlijk verhogen. Een drie uur durende hemodialyse vermindert de plasmaspiegel met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten, ATC-code: J02A C01.

Werkingsmechanisme

Fluconazol is een triazool-antischimmelmiddel. Zijn primaire werkingsmechanisme is de remming van de door het fungaal cytochroom P-450 gemedieerde 14-alfa-lanosteroldemethylering, 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 antischimmelwerking van fluconazol. Het is aangetoond dat fluconazol selectiever is voor fungale cytochroom P-450-enzymen dan voor verschillende cytochroom P-450-enzymssystemen 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 testosteronplasma'spiegels bij de man, noch op de steroïdenconcentraties bij de vruchtbare vrouw. 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 met antipyrine tonen aan dat fluconazol, toegediend in enkelvoudige of meervoudige doses van 50 mg, het metabolisme niet beïnvloedt.

Gevoeligheid *in vitro*

In vitro toont fluconazol een antischimmelwerking 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*.

Farmacokinetiek/farmacodynamiek-relatie

In dieronderzoeken 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 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. Ook is genezing minder waarschijnlijk bij infecties veroorzaakt door stammen met een hogere MIC van fluconazol.

Resistentiemechanismen

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 minimale inhiberende concentraties (MIC's) voor fluconazol te hebben 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 andere 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 analyses 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) breekpunten voor fluconazol voor *Candida*-soorten bepaald (EUCAST Fluconazole rationale document (2020)-version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation

of MICs, Version 10.0, geldig vanaf 04-02-2020). Deze werden verdeeld in non-species-gerelateerde breekpunten, die hoofdzakelijk bepaald werden op basis van FK/FD gegevens en niet afhankelijk zijn van MIC-distributies van specifieke soorten, en speciesgerelateerde breekpunten voor de soorten die het meest frequent geassocieerd worden met humane infecties. Deze breekpunten zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Antischimmel		Speciesgerelateerde breekpunten (S</R>) in mg/l					Niet-species gerelateerde breekpunten ^A 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 = Susceptible (gevoelig), R = Resistant (resistent)

A. = Niet-speciesgerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op basis van FK/FD gegevens en zijn niet afhankelijk van MIC-distributies van specifieke soorten. Ze mogen enkel gebruikt worden voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.

-- = Gevoeligheidstest is niet aanbevolen omdat de betreffende species een slecht doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel.

* = De gehele *C. glabrata* behoort tot categorie 1. MIC's tegen *C. glabrata* moeten worden geïnterpreteerd als resistent wanneer ze hoger zijn dan 16 mg/l.

De categorie Gevoelig ($\leq 0,001$ mg/l) is simpelweg om te voorkomen dat 'I'-stammen 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 in nuchtere toestand vertonen een piek tussen 0,5 en 1,5 uur na de inname. De plasmaspiegels zijn evenredig met de toegediende dosis. Bij herhaalde, eenmaal daagse toediening, wordt een negentig procent-'steady state'-spiegel op dag 4-5 bereikt. Bij toediening van een oplaaddosis (op dag 1) van twee maal de gebruikelijke dagelijkse dosis benadert de plasmaspiegel al op dag 2 de 90%-'steady state'-spiegel.

Distributie

Het schijnbare distributievolume is bij benadering even groot als de totale hoeveelheid lichaamswater. De plasma-eiwitbinding is laag (11-12%).

Fluconazol dringt goed door in alle onderzochte lichaamsvloeistoffen. De concentratie van fluconazol in speeksel en sputum is vergelijkbaar met de plasmaconcentratie. Bij patiënten met fungale meningitis is de fluconazolspiegel in de CSF (cerebrospinal fluid, cerebrospinale vloeistof) ongeveer 80% van de corresponderende plasmaspiegel.

Hoge huidconcentraties van fluconazol, boven de serumconcentratie, worden bereikt in het stratum corneum, de epidermis-dermis en eccrine zweet. Fluconazol hoopt zich dan op in het stratum corneum. Bij een dosis van 50 mg eenmaal daags, was de concentratie van fluconazol na 12 dagen 73 µg/g en 7 dagen na het stopzetten van de behandeling was de concentratie nog 5,8 µg/g. Met de dosis van 150 mg eenmaal per

week, was de concentratie van fluconazol in het stratum corneum op dag 7 23,4 µg/g en 7 dagen na de tweede dosis nog 7,1 µg/g.

De concentratie van fluconazol in nagels na 4 maanden van een dosering van 150 mg eenmaal per week was 4,05 µg/g in gezonde en 1,8 µg/g in zieke nagels; en fluconazol was nog meetbaar in nagelmonsters zes maanden na het einde van de therapie.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol bedraagt ongeveer 30 uur. De excretie gebeurt vooral via de nieren, waarbij ongeveer 80% van de toegediende dosis als onveranderd geneesmiddel in de urine verschijnt. De klaring van fluconazol is evenredig aan de creatinineklaring. Er zijn geen aanwijzingen van circulerende metabolieten.

De lange plasma-eliminatiehalfwaardetijd vormt de basis voor behandeling met één dosis bij vaginale candidiasis, en toediening eenmaal per dag en eenmaal per week bij andere indicaties.

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 20 ml/min) steeg de halfwaardetijd van 30 tot 98 uur. Daarom moet de dosering worden verlaagd. Fluconazol wordt verwijderd door hemodialyse en in mindere mate door peritoneale dialyse. Na drie uur hemodialyse is ongeveer 50% van de hoeveelheid 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 mucosale candidiasis.

Farmacokinetiek bij kinderen

Er werden farmacokinetische gegevens geëvalueerd bij 113 pediatrie patiënten in 5 onderzoeken: 2 onderzoeken met eenmalige doses, 2 onderzoeken met meerdere doses en één onderzoek bij premature pasgeborenen. De gegevens van één onderzoek konden niet worden geïnterpreteerd wegens veranderingen van de formulering tijdens het onderzoek. Er waren ook gegevens beschikbaar van een 'compassionate-use'-onderzoek.

Na toediening van 2-8 mg/kg fluconazol aan kinderen van 9 maanden tot 15 jaar bedroeg de AUC ongeveer 38 µg·uur/ml per dosiseenheid van 1 mg/kg. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol varieerde tussen 15 en 18 uur en het distributievolume was ongeveer 880 ml/kg na meerdere doses. Na één dosis werd een hogere plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol van ongeveer 24 uur gemeten. Dat is vergelijkbaar met de plasma-eliminatiehalfwaardetijd na eenmalige toediening van 3 mg/kg iv bij kinderen van 11 dagen tot 11 maanden. Het distributievolume in die leeftijdsgroep was ongeveer 950 ml/kg.

De ervaring met fluconazol bij pasgeborenen is beperkt tot farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij toediening van de eerste dosis was 24 uur (spreiding 9-36 uur) en het gemiddelde geboortegewicht was 0,9 kg (spreiding 0,75 - 1,10 kg) bij 12 premature pasgeborenen (gemiddelde zwangerschapsleeftijd ongeveer 28 weken). Zeven patiëntjes voltooiden het protocol; er werden

hoogstens vijf intraveneuze infusies van 6 mg/kg fluconazol toegediend om de 72 uur. De gemiddelde halfwaardetijd (uur) was 74 (spreiding 44-185) op dag 1 en daalde mettertijd tot een gemiddelde van 53 (spreiding 30-131) op dag 7 en 47 (spreiding 27-68) op dag 13. De oppervlakte onder de curve (microgram.uur/ml) was 271 (spreiding 173-385) op dag 1 en steeg met een gemiddelde van 490 (spreiding 292-734) op dag 7 en daalde met een gemiddelde van 360 (spreiding 167-566) op dag 13. Het distributievolume (ml/kg) was 1183 (spreiding 1070-1470) op dag 1 en steeg mettertijd tot een gemiddelde van 1184 (spreiding 510-2130) op dag 7 en 1328 (spreiding 1040-1680) op dag 13.

Farmacokinetiek bij ouderen

Er werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij 22 proefpersonen van 65 jaar of ouder die één orale dosis van 50 mg fluconazol kregen. Tien van die patiënten kregen tevens diuretica. De C_{max} was 1,54 µg/ml en werd bereikt 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was $76,4 \pm 20,3$ µg·uur/ml en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameters zijn hoger dan de parameters die bij normale jonge mannelijke vrijwilligers zijn gemeld. Gelijktijdige toediening van diuretica had geen significant effect op de AUC of de C_{max} . Bovendien waren de creatinineklaring (74 ml/min), het percentage geneesmiddel dat in onveranderde vorm in de urine werd teruggevonden (0-24 uur, 22%), en de geraamde renale klaring van fluconazol (0,124 ml/min/kg) bij ouderen doorgaans lager dan bij jongere vrijwilligers. De gewijzigde dispositie van fluconazol bij ouderen blijkt dus gerelateerd te zijn aan de verminderde nierfunctie in die 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.

Carcinogenese

Fluconazol vertoonde geen carcinogeen potentieel bij muizen en ratten die gedurende 24 maanden oraal werden behandeld met doses van 2,5, 5 of 10 mg/kg/dag (ongeveer 2-7 maal de aanbevolen dosering bij de mens). Mannetjesratten die werden behandeld met 5 en 10 mg/kg/dag vertoonden een hogere incidentie van hepatocellulair adenoom.

Mutagenese

Fluconazol, met of zonder metabole activering, testte negatief op 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 van fluconazol) en *in vitro* (humane lymfocyten blootgesteld aan fluconazol bij 1.000 µg/ml) toonden geen aanwijzingen voor chromosomale mutaties.

Voortplantingstoxiciteit

Fluconazol had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannetjes- of wijfjesratten die oraal werden behandeld met 5, 10 of 20 mg/kg of parenteraal met 5, 25 of 75 mg/kg.

Er waren geen foetale effecten met 5 of 10 mg/kg. Er werden meer foetale anatomische varianten (surnumeraire ribben, dilatatie van het nierbekken) en een tragere verbening waargenomen bij 25 en 50 mg/kg en hogere doses. Met doseringen van 80 mg/kg tot 320 mg/kg nam de sterfte van rattenembryo's toe en werden foetale afwijkingen waargenomen zoals golvende ribben, gespleten verhemelte en abnormale craniofaciale verbening.

Het begin van de baring was licht vertraagd bij orale toediening van 20 mg/kg en dystocie en een langere duur van de baring werden bij enkele moederdieren waargenomen na toediening van 20 mg/kg en 40 mg/kg intraveneus. De stoornissen van de baring resulteerden bij toediening van die doseringen in een lichte toename van het aantal doodgeboren jongen en een geringere overleving van de pasgeboren jongen. Deze effecten op de baring zijn consistent met het species-specifieke oestrogeenverlagende effect van fluconazol in hoge dosering. Een dergelijke hormonale verandering werd niet waargenomen bij vrouwen die werden behandeld met fluconazol (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve deze die worden vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 2 jaar

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik na verdunning is aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden tijdens gebruik en de condities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn die normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Opslaan onder 25°C. **Niet koelen of invriezen.** Houd de zak en de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen het licht. Voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml of 100 ml in plastic zakken van polypropyleen met rubberen (type I) sluitingen en aluminium doppen met plastic flip-top deksels.

Verpakkingen van 10 zakken zijn verkrijgbaar.

100 ml of 200 ml in injectieflacons van polypropyleen, met voorgevormde plastic doppen met een rubberen pakking en een trekkring of met plastic doppen met ingebedde elastomeren (twin ports). Verpakkingen van 10 of 20 injectieflacons zijn verkrijgbaar.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing weggooien.

De oplossing moet vóór het toedienen visueel op deeltjes en kleurverandering gecontroleerd worden. De oplossing mag alleen gebruikt worden als de oplossing helder en vrij van partikels is.

Fluconazol 2 mg/ml oplossing voor infusie kan worden toegediend door middel van een infuussysteem met een van de volgende oplossingen en mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen in een oplossing voor infusie.

Verduunningsmiddel	Resulterende concentratie van fluconazol
--------------------	---

Injectie met natriumchloride 0,9%	1,0 mg/ml
Injectie met dextrose 20%	1,0 mg/ml
Injectie met lactaat Ringer	1,0 mg/ml
Injectie met Ringer	1,0 mg/ml
Injectie met kaliumchloride 0,3% - dextrose 5%	1,0 mg/ml
Injectie met natriumcarbonaat 4,2%	1,0 mg/ml

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

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cyprus

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

RVG 134355

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 2025

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST