

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluconazol Hikma 2 mg/ml oplossing voor intraveneuze infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

50 ml/100 ml glazen Injectieflacon:

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat 2 mg fluconazol.

50 ml/100 ml infuus (Injectieflacon) bevat 100 mg/200 mg fluconazol.

200 ml plastic zak:

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat 2 mg fluconazol.

200 ml infuus (zak) bevat 400 mg fluconazol.

Hulpstof: 354 mg natrium/100 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intraveneuze infusie.

Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Fluconazol Hikma is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- Cryptokokkenmeningitis (zie rubriek 4.4).
- Coccidioïdomycose (zie rubriek 4.4)
- Invasieve candidiasis.
- Slijmvliescandidiasis, waaronder orofaryngeale, oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis.
- Chronische orale atrofische candidiasis ('denture sore mouth') indien mondhygiëne of topische behandeling onvoldoende is.

Fluconazol Hikma 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 candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie (bijvoorbeeld patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie ontvangen of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie ontvangen (zie rubriek 5.1).

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

Fluconazol Hikma wordt gebruikt voor de behandeling van slijmvliescandidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis en cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immunofunctie. Fluconazol Hikma kan worden gebruikt als onderhoudsbehandeling ter preventie van recidief 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 dient bepaald te worden aan de hand van de aard en de ernst van de schimmelinfectie. De behandeling van infecties die meerdere toedieningen vereisen, dient te worden voortgezet tot de klinische parameters of laboratoriumtesten aangeven dat de actieve schimmelinfectie tot rust is gekomen. Een inadequate behandelingsduur kan tot het terugkomen van de actieve infectie leiden.

Gebruik bij volwassenen

Indicaties		Dosering	Behandelduur
Cryptococcosis	- Behandeling van cryptokokkenmeningitis	Oplaaddosis: 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 200 mg tot 400 mg dagelijks	Gewoonlijk ten minste 6 tot 8 weken. Bij levensbedreigende infecties kan de dagelijkse dosis tot 800 mg verhoogd worden.
	- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidief van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met hoog terugvalrisico	200 mg dagelijks	Onbepaald met een dagelijkse dosis van 200 mg
Coccidioïdomycose		200 mg tot 400 mg	Vanaf 11 maanden tot 24 maanden of langer afhankelijk van de patiënt. 800 mg dagelijks kan worden overwogen voor sommige infecties en speciaal voor meningitis.
Invasieve candidiasis		Oplaaddosis: 800 mg op Dag 1 Volgende dosis:	In het algemeen is de aanbevolen behandelingsduur voor

		400 mg dagelijks	candidemie 2 weken na het eerste negatieve resultaat van de bloedcultuur en het verdwijnen van de aan candidemie toegeschreven klachten en symptomen.
Behandeling van slijmvliesinfecties door <i>Candida</i>	- Orofaryngeale candidiasis	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg dagelijks	7 tot 21 dagen (totdat de orofaryngeale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immunofunctie.
	- Oesofageale candidiasis	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg dagelijks	14 tot 30 dagen (totdat de oesofageale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immunofunctie.
	- Candidurie	200 mg tot 400 mg dagelijks	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immunofunctie.
	- Chronische atrofische candidiasis	50 mg dagelijks	14 dagen
	- Chronische mucocutane candidiasis	50 mg tot 100 mg dagelijks	Tot 28 dagen. Langere perioden zowel afhankelijk van de ernst van de infectie als van de onderliggende immunosuppressie en de infectie
Preventie van recidieven van slijmvliescandidiasis bij met hiv geïnfecteerde patiënten met een hoge kans op recidief	- Orofaryngeale candidiasis	Dagelijks 100 mg tot 200 mg of driemaal per week 200 mg.	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immunosuppressie
Profylaxe van candidiasis bij patiënten met	- Oesofageale candidiasis	Dagelijks 100 mg tot 200 mg of	Een onbepaalde periode voor patiënten

langdurige neutropenie		driemaal per week 200 mg	met chronische immuunsuppressie
Profylaxe van candidiasis bij patiënten		200 mg tot 400 mg	De behandeling moet enkele dagen voor het verwachte begin van de neutropenie beginnen en gedurende 7 dagen na herstel van neutropenie voortgezet worden nadat de neutrofielentelling boven 1000 cellen per mm ³ stijgt.

Speciale populaties

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

Fluconazol Hikma wordt hoofdzakelijk als ongewijzigd werkzaam bestanddeel in de urine uitgescheiden. Voor behandelingen met een eenmalige dosis is geen dosisaanpassing nodig. Wat de herhaalde toediening van fluconazol bij nierinsufficiënte patiënten (pediatrische patiënten inbegrepen) betreft, dient men te beginnen met een aanvangsdosis van 50 mg tot 400 mg die gebaseerd is op de aanbevolen dagelijkse dosis voor de indicatie. Na deze oplaaddosis dient de dagelijkse dosis (afhankelijk van de indicatie) te zijn gebaseerd op de volgende tabel:

Creatinineklaring (ml/min)	Percentage van de aanbevolen dosis
> 50	100 %
≤50 (geen dialyse)	50 %
Regelmatige dialyse	100% na elke dialyse

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

De maximale dagdosis van 400 mg bij pediatrische patiënten mag niet overschreden worden. Evenals bij soortgelijke infecties bij volwassenen is de behandelingsduur afhankelijk van de klinische en mycologische respons. Fluconazol Hikma wordt eenmaal per dag toegediend.

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

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

Indicatie	Dosering	Aanbevelingen
- - Slijmvliesinfecties door <i>Candida</i>	Aanvangsdosis: 6 mg/kg Volgende dosis: 3 mg/kg dagelijks	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 dagelijks	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Onderhoudsbehandeling ter preventie van recidief van cryptokokkenmeningitis bij kinderen met hoog terugvalrisico	Dosis: 6 mg/kg dagelijks	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immunofunctie	Dosis: 3 tot 12 mg/kg dagelijks	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 27 dagen):

Bij pasgeborenen wordt fluconazol traag uitgescheiden. Bij de voldragen pasgeborenen zijn er weinig farmacokinetische gegevens die deze dosering staven (zie rubriek 5.2).

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

Wijze van toediening

Fluconazol Hikma 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 snelheid van de intraveneuze infusie mag niet hoger liggen dan 10 ml/min. Fluconazol Hikma is opgelost in een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Elke 200 mg (Injectieflacon van 100 ml) bevat 15 mmol Na⁺ en 15 mmol Cl⁻. Aangezien Fluconazol Hikma afgeleverd wordt in de vorm van een verdunde natriumchlorideoplossing, moet de toedieningssnelheid van de vloeistof goed berekend worden bij patiënten voor wie een vocht- of zoutrestrictie geldt.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddeel, voor een verwante azoolverbinding of voor (één van) de hulpstof(fen) (zie rubriek 6.1).

Gebaseerd op een interactie-onderzoek met meervoudige doseringen is de gelijktijdige toediening van terfenadine gecontra-indiceerd bij patiënten die Fluconazol Hikma in meerdere doses van 400 mg of meer per dag toegediend krijgen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 (CYP) 3A4 zoals cisapride, astemizol, pimozide, kinidine en 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 Hikma dient daarom niet te worden gebruikt voor *tinea capitis*.

Cryptococcus

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

Diepe endemische mycosen

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

Niersysteem

Fluconazol Hikma dient met voorzichtigheid aan patiënten met nierdisfunctie te worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Ketoconazol is bekend bijnierinsufficiëntie veroorzaken en dit kan ook hoewel zelden toepassing fluconazol. Bijnierinsufficiëntie verband met gelijktijdige behandeling met prednison wordt beschreven in paragraaf 4.5 Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen.

Lever- en galsysteem

Fluconazol Hikma dient met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend.

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

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

Hart- en bloedvatstelsel

Sommige azolen, waaronder fluconazol, zijn in verband gebracht met verlenging van het QT-interval in het elektrocardiogram. Bij postmarketingsurveillance zijn er zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging en *torsade de pointes* geconstateerd bij patiënten die Fluconazol Hikma gebruikten. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere versturende risicofactoren zoals structurele hartziekte, elektrolytstoornissen en gelijktijdige behandeling die eraan kan hebben bijgedragen.

Fluconazol Hikma dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met deze mogelijk pro-aritmische aandoeningen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij zowel het QT-interval verlengen als gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 (CYP) 3A4, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Halofantrine

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

Dermatologische reacties

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

Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld.

Candidiasis:

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

Overgevoeligheid

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

Cytochroom P450

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

Terfenadine

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

Hulpstoffen

Fluconazol Hikma bevat 0,154 mmol natrium per ml. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

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 *torsade des pointes* bij patiënten bij wie fluconazol en cisapride gelijktijdig werd toegediend. Een gecontroleerde studie wees uit dat gelijktijdig gebruik van 200 mg fluconazol eenmaal per dag en 20 mg cisapride viermaal per dag een significante toename van de cisaprideplasmaconcentraties en een verlenging van het QTc-interval veroorzaakte. De gelijktijdige toediening van fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Terfenadine: Vanwege het voorkomen van ernstige hartritmestoornissen ten gevolge van verlenging van het QTc-interval bij patiënten die azool-antischimmelmiddelen samen met terfenadine toegediend krijgen, zijn er interactiestudies uitgevoerd. Een studie met een dosering van 200 mg fluconazol per dag kon een verlenging van het QTc-interval niet aantonen. Een andere studie met een dagelijkse dosis van 400 mg en 800 mg fluconazol toonde aan dat fluconazol, ingenomen in doses van 400 mg of meer per dag, de plasmaconcentraties 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 met terfenadine moet nauwlettend 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 *torsade 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. De verhoogde plasmaconcentraties van pimozide kunnen leiden tot een QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *torsade 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 geassocieerd met QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *torsade 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, *torsade 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 aanbevolen worden:

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 moet vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Amiodaron: Gelijktijdige toediening van fluconazol met amiodaron kan QT-verlenging verhogen. Daarom moet men extra voorzichtig zijn wanneer beide middelen worden gecombineerd, met name bij hoge doseringen Fluconazol (800 mg).

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

Het effect van andere geneesmiddelen op fluconazol

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

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

Hydrochloorthiazide: In een farmacokinetisch interactie-onderzoek, gelijktijdige toediening van meervoudige doses hydrochloorthiazide aan gezonde vrijwilligers die fluconazol verhoogde plasmaconcentratie van fluconazol met 40%. Een effect van deze omvang mag geen verandering in de fluconazol dosis bij patiënten die gelijktijdig diuretica krijgen.

Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een sterke remmer van iso-enzym 2C9 van cytochroom P450 (CYP) en een matige remmer van CYP3A4. Fluconazol is ook een remmer van het 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 dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Door de lange halfwaardetijd van fluconazol houdt het enzymremmend effect van fluconazol 4-5 dagen na staken van de behandeling met fluconazol aan (zie rubriek 4.3).

Alfentanil: Tijdens gelijktijdige behandeling met fluconazol (400 mg) en intraveneus alfentanil (20 µg/kg) bij gezonde vrijwilligers verdubbelde de AUC₁₀ 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 aangepast worden.

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

Anticoagulantia: Sinds het middel in de handel is zijn er, net als voor andere azool-antischimmelmiddelen, bloedingen gemeld (blauwe plekken, epistaxis, gastro-intestinale bloeding, hematurie en melaena) 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 warfarinestofwisseling door CYP2c9. Bij patiënten die gelijktijdig met cumarine of indaandionanticoagulantia en fluconazol behandeld worden, dient de protrombinetijd zorgvuldig gecontroleerd te worden. Een dosisaanpassing van anticoagulans kan nodig zijn.

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

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

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

Celecoxib: Gedurende de gelijktijdige behandeling met fluconazol (200 mg dagelijks) en celecoxib (200 mg) namen de C_{max} en AUC van celecoxib met respectievelijk 68% en 134% toe. Het wordt aanbevolen 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 verhoogd serumbilirubine en serumcreatinine.

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

HMG-CoA-reductase-inhibitoren: Het risico op myopathie en rhabdomyolyse neemt toe wanneer fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met HMG-CoA-reductase-inhibitoren die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals atorvastatine en simvastatine, of door CYP2C9, zoals fluvastatine. Wanneer gelijktijdige therapie nodig is, dient de patiënt gecontroleerd te worden op symptomen van myopathie en rhabdomyolyse en moeten de creatininekinasespiegels gecontroleerd worden. Behandeling met HMG-CoA-reductaseremmers dient te worden gestaakt wanneer een opmerkelijke toename van de creatininekinase wordt waargenomen of wanneer myopathie/rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

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

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

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

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

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

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

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

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

Hoewel niet specifiek onderzocht, kan fluconazol de systemische blootstelling verhogen van andere NSAID's die door CYP2C9 (bijv. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac) gemetaboliseerd worden. Dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het hepatisch metabolisme van fenytoïne. Gelijktijdige herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus leidde tot een verhoging van de fenytoïne-AUC₂₄ met 75% en de fenytoïne- C_{min} met 128%. Bij gelijktijdige toediening dient de fenytoïnespiegel gecontroleerd worden om fenytoïnetoxiciteit te voorkomen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Azitromycine: In een open-label, gerandomiseerd drie-weg gekruist 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 de studie waarbij fluconazol toegediend werd in een dosis van 50 mg, waren er geen relevante effecten op beide hormoonspiegels, terwijl bij 200 mg per dag de AUC's van ethinyloestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 40% en 24% toenamen. Het is dus onwaarschijnlijk dat meerdere doses fluconazol in deze doseringen een effect hebben op de werkzaamheid van gecombineerde orale contraceptiva.

Ivacaftor: 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. Voor patiënten die gelijktijdig gematigde CYP3Aremmers,

zoals fluconazol en erytromycine, gebruiken, wordt een verlaging van de ivacaftordosis naar 150 mg eenmaal daags aanbevolen.

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 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 gestegen risico op musculoskeletale misvormingen, overeenkomend met ongeveer 1 extra geval per 1.000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses ≤ 450 mg, vergeleken met vrouwen die werden behandeld met topische azolen, en met ongeveer 4 extra gevallen per 1.000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses die hoger waren dan 450 mg. Het gecorrigeerde relatieve risico was 1,29 (95%-BI: 1,05 tot 1,58) voor 150 mg oraal fluconazol en 1,98 (95%-BI: 1,23 tot 3,17) voor doses die hoger waren dan 450 mg fluconazol.

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

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

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

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

Borstvoeding

Fluconazol wordt uitgescheiden in de moedermelk in lagere concentraties dan die in het plasma. Borstvoeding mag worden voortgezet na een eenmalige dosis fluconazol van 200 mg of minder. Borstvoeding wordt niet aanbevolen na herhaald gebruik of na hoge doses fluconazol.

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 met betrekking tot de effecten van Fluconazol Hikma op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor mogelijk optreden van duizeligheid of convulsies (zie rubriek 4.8) tijdens het gebruik van Fluconazol Hikma en hen moet worden aangeraden geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

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

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

De volgende bijwerkingen werden tijdens de behandeling met Fluconazol Hikma waargenomen en gemeld 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 niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	
Psychische stoornissen		Slaperigheid, slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Toevallen, paresthesie, duizeligheid, dysgeusie	Beven	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen			Torsade de pointes (zie rubriek 4.4), QT-verlenging (zie	

			rubriek 4.4)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, braken, diarree, misselijkheid,	Constipatie dyspepsie, flatulentie, droge mond		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogd alanineaminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogd aspartaataminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogd alkalische fosfatase in het bloed (zie rubriek 4.4)	Cholestase (zie rubriek 4.4), geelzucht (zie rubriek 4.4), verhoogd bilirubine (zie rubriek 4.4)	Leverfalen (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire necrose (zie rubriek 4.4), hepatitis (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire schade (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (zie rubriek 4.4)	Geneesmiddeleruptie* (zie rubriek 4.4), urticaria (zie rubriek 4.4), pruritus, toegenomen transpiratie	Toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4), syndroom van Stevens-Johnson (zie rubriek 4.4), acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4), exfoliatieve dermatitis, angio-oedeem, gelaatsoedeem, alopecie	geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en		Myalgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts		

* Inclusief fixatum

Pediatrie patiënten

Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die tijdens pediatrie klinische onderzoeken werden waargenomen, 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

Gevallen van overdosering met Fluconazol Hikma en hallucinaties en paranoïde gedrag werden gelijktijdig gemeld.

In het geval van overdosering kan symptomatische behandeling (ondersteunende maatregelen en maagspoelen indien noodzakelijk) voldoende zijn.

Fluconazol wordt grotendeels in de urine uitgescheiden; het is dus waarschijnlijk dat geforceerde diurese de uitscheidingsnelheid verhoogt. Een drie uren durende hemodialysesessie verlaagt de plasmapijgel met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazolderivaten
ATC code: J02AC01

Werkingswijze

Fluconazol is triazool-antischimmelmiddel. Zijn primaire werkingswijze is de remming van de door het fungaal cytochroom P-450 gemedieerde 14 α -lanosteroldemethylering, een essentiële stap in de fungale ergosterolbiosynthese. De accumulatie van 14- α -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.

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

Gevoeligheid *in vitro*

In vitro toont fluconazol een antifungale werking tegen de meeste klinisch 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.

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

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.

Er zijn meldingen geweest van superinfectie met andere *Candida* species 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.

Breekpunten (volgens EUCAST)

Op basis van analyse van farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) gegevens, *in vitro* gevoeligheid en klinische respons, heeft het EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) de breekpunten voor fluconazol voor *Candida*-soorten bepaald (EUCAST Fluconazole rational document (2007)-version 2). 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>)					Niet soortgerelateerde breekpunten ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	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.

IE = Er is onvoldoende bewijs dat de betroffen soort goed reageert op behandeling met het geneesmiddel.

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 plasmapiegel op dag 2 het 90% steady-stateniveau bereiken.

Verdeling

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 en 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 µg/g en zeven dagen na het einde van de behandeling nog 5,8 µg/g. Bij toediening van 150 mg

eenmaal per week was de concentratie van fluconazol in de hoornlaag op dag 7 23,4 µg/g en zeven dagen na de tweede toediening nog 7,1 µg/g.

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

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

Farmacokinetiek bij kinderen

De farmacokinetische gegevens werden beoordeeld bij 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 µg•u/ml per 1 mg/kg dosiseenheid gevonden. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol varieerde tussen 15 en 18 uur en het distributievolume was ongeveer 880 ml/kg na meervoudige toediening. Met fluconazol werd een hogere plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 24 uur na een enkelvoudige dosis gevonden. Dit is vergelijkbaar met de eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol na een enkelvoudige intraveneuze toediening van 3 mg/kg aan kinderen van elf dagen tot elf maanden. Het distributievolume in deze leeftijdsgroep was ongeveer 950 ml/kg.

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

daarna tot gemiddeld 490 (uitersten 292-734) op dag 7, en daalde vervolgens tot gemiddeld 360 (uitersten: 167-566) op dag 13. Het distributievolume (in ml/kg) bedroeg 1183 (uitersten 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (uitersten 510-2130) op dag 7, vervolgens tot 1328 (uitersten 1040-1680) op dag 13.

Farmacokinetiek bij ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten 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.

Carcinogeen potentieel

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

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 µg/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, gehemeltepleet 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

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur voor aanpassen pH

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend
Glazen Injectieflacon: 3 jaar
Plastic zak: 2 jaar

Eenmaal geopend dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Ongebruikte infusies dienen te worden weggegooid.

Vanuit microbiologisch standpunt dienen de verdunningen onmiddellijk te worden gebruikt.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de in-use opslag tijden en omstandigheden voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn meestal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°, tenzij de reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden.

Na oplossing

Voor toediening is verdunning niet noodzakelijk.

Voor het verdunde product werd een chemische en fysische stabiliteit aangetoond voor 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de in-use opslag tijden en omstandigheden voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn meestal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet invriezen.

Voor opslag van geopende of verdunde medicinale producten, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen Injectieflacon:

Heldere type I of II glazen Injectieflacon, verzegeld met chlorobutyl rubber stopper en verzegeld met een flip-off aluminium dop.

Verpakkingsgrootten:

50 ml Injectieflacons (100 mg fluconazol) in verpakkingen van 1, 5, of 10 Injectieflacons.

100 ml Injectieflacons (200 mg fluconazol) in verpakkingen van 1, 5 of 10 Injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Plastic zak:

De infusiezak van polypropyleen is voorzien van een spike-port.

Verpakkingsgrootten:

200 ml zak (400 mg fluconazol) in verpakkingen van 1 of 10 zakken.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De intraveneuze oplossing van fluconazol is verenigbaar met de volgende toedieningsvloeistoffen:

- Dextrose 20 % oplossing
- Ringer's oplossing
- Ringer's lactaat oplossing
- Kaliumchloride 1 % in 5 % dextrose oplossing
- Natriumbicarbonaat 4,2 % oplossing
- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing

Fluconazol kan door een bestaande lijn met een van bovenstaande vloeistoffen geïnfundeed worden. Hoewel er geen specifieke onverenigbaarheden werden waargenomen, wordt mengen met andere geneesmiddelen vóór de infusie niet aanbevolen.

De oplossing voor infusie is voor eenmalig gebruik bestemd.

De verdunning moet onder aseptische condities gemaakt worden. De oplossing moet visueel vóór het toedienen op deeltjes en kleurverandering gecontroleerd worden. De oplossing mag alleen gebruikt worden als de oplossing helder en vrij van deeltjes is.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gebruik glazen Injectieflacon:

Fluconazol 2 mg/ml mag geïnfundeed worden via een geschikte canule direct of verdund met één van de vloeistoffen uit de lijst hierboven.

Gebruik plastic zakken:

Verwijder de unit niet uit de buitenverpakking tot vlak voor gebruik. De buitenverpakking beschermt tegen vocht. De binnenzak waarborgt de steriliteit van het product.

Om te openen, scheurt u de buitenverpakking aan de buitenzijde vanaf de insnijding naar beneden en neemt u de oplossingscontainer uit. Het plastic kan wat ondoorzichtig zijn door vochtabsorptie tijdens het sterilisatieproces. Dit is normaal en beïnvloedt de kwaliteit of veiligheid van de oplossing niet. De matheid zal geleidelijk verdwijnen. Na het verwijderen van de buitenverpakking, controleert u op kleine lekkages door stevig in de binnenzak te knijpen. Als een lek wordt gevonden moet u de oplossing weggooien omdat de steriliteit verloren kan zijn gegaan.

WAARSCHUWING: Gebruik plastic containers niet in serieverbindingen. Dergelijk gebruik kan een luchtembolie veroorzaken door restanten lucht uit de primaire container voordat toediening van de vloeistof uit de secundaire container is voltooid.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n. 8, 8A & 8B
Fervença

2705-906 Terrugem SNT
Portugal

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

RVG 34106

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17-04-2007

Datum van laatste verlenging: 21-04-2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 21 februari 2024.