

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Opmerking: deze samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters is de versie die geldig is op het moment van de beslissing van de Commissie.

Na de beslissing van de Commissie zullen de bevoegde instanties van de lidstaten in samenwerking met de rapporterende lidstaat de productinformatie bijwerken zoals vereist. Daarom komen deze samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 150 mg fluconazol.

Hulpstoffen: elke harde capsule bevat ook 149,12 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De harde gelatine capsules van 150 mg hebben een turquoiseblauwe onderste helft en een turquoiseblauwe bovenste helft met de opdruk “Pfizer” en “FLU-150” in zwarte inkt. De capsulegrootte is nr. 1.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Diflucan is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen (zie rubriek 5.1):

- Acute vaginale candidiasis wanneer lokale therapie niet geschikt is;
- *Candida balanitis* wanneer lokale therapie niet geschikt is.

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 worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen

Een éénmalige dosis van 150 mg.

Speciale populaties

Ouderen

Als er geen sprake is van nierinsufficiëntie dienen de aanbevolen doseringsrichtlijnen te worden gevolgd.

Nierinsufficiëntie

Fluconazol wordt hoofdzakelijk als ongewijzigd werkzaam bestanddeel in de urine uitgescheiden. Voor behandelingen met een eenmalige dosis is geen aanpassing nodig.

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Diflucan voor de indicatie van genitale candidiasis bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens inzake andere pediatrische indicaties zijn beschreven in rubriek 4.8. Als behandeling van adolescenten (van 12 tot 17 jaar oud) noodzakelijk is, dient de dosering dezelfde te zijn als de dosering bij volwassenen.

Wijze van toediening

De capsules moeten geheel en onafhankelijk van voedselinname ingeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

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

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

Niersysteem

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

Lever- en galsysteem

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

Patiënten bij wie tijdens behandeling met fluconazol abnormale levertests 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 electrocardiogram. Bij postmarketing surveillance zijn er zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging en *torsade de pointes* geconstateerd bij patiënten die Diflucan gebruikten. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere versturende risicofactoren zoals structurele hartziekte, elektrolytstoornissen en gelijktijdige behandeling die eraan kan hebben bijgedragen.

Diflucan dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met deze mogelijk pro-arritmische 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 het QT-interval verlengt en een substraat van CYP3A4 is. Het gelijktijdige gebruik van fluconazol en halofantrine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Huidreacties

In zeldzame gevallen hebben sommige patiënten die met fluconazol werden behandeld exfoliatieve huidreacties ontwikkeld, zoals het syndroom van Stevens-Johnson 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.

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 Diflucan 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

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

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 cisaprideplasmaspiegels en een verlenging van het QTc-interval veroorzaakte. De gelijktijdige toediening van fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

indiceerd (zie rubriek 4.3). De gelijktijdige toediening van fluconazol in doses lager dan 400 mg 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 dient vermeden te worden (zie rubriek 4.4).

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.

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 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 intracraniale infectie met *Cryptococcus neoformans* en antagonisme van de twee geneesmiddelen bij 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 cumarineanticoagulantia en fluconazol behandeld worden, dient de protrombinetijd zorgvuldig gecontroleerd te worden. Een dosisaanpassing van warfarine 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 dienen patiënten 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 carbamazepinotoxiciteit. Afhankelijk van de effect/concentratietingen 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 rabdomyolyse 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 rabdomyolyse 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/rabdomyolyse 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/concentratiemetingen.

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

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

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's): 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 gemetaboliseerd worden (bijv. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Frequentie controle op bijwerkingen en aan NSAID's gerelateerde toxiciteit is aanbevolen. Dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het hepatisch metabolisme van fenytoïne. Gelijktijdige herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus leidde tot een verhoging van de fenytoïne-AUC-₂₄ met 75% en de fenytoïne- C_{min} met 128%. Bij gelijktijdige toediening dient de fenytoïnespiegel gecontroleerd te 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 versneld metabolisme 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- 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_{τ} 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 de hormoonspiegels, terwijl bij 200 mg per dag de AUC's van ethinyloestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 40% en 24% toenamen. Het is dus onwaarschijnlijk dat meerdere doses fluconazol in deze doseringen een effect hebben op de werkzaamheid van gecombineerde orale contraceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van enkele honderden zwangere vrouwen die met standaarddoseringen (<200 mg/dag) fluconazol, toegediend als eenmalige of herhaalde dosis, in het eerste trimester behandeld werden, lieten geen bijwerkingen voor de foetus zien. Er bestaan meldingen van multipale congenitale misvormingen (waaronder brachycefalie, oordysplasie, reuze fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose) bij pasgeborenen van wie de moeder gedurende drie maanden of langer met hoge doses fluconazol (400 tot 800 mg per dag) was behandeld wegens coccidioïdomycose. Het verband tussen fluconazol en deze voorvallen is echter onduidelijk.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

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

Borstvoeding

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

4.8 Bijwerkingen

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

De volgende bijwerkingen werden tijdens de behandeling met Diflucan waargenomen en gemeld in 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
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)
Maagdarmsstelselaandoeningen	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts	

Pediatrische patiënten

Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die tijdens pediatrische

klinische onderzoeken werden waargenomen zijn, met uitzondering van de genitale candidias-indicatie, vergelijkbaar met die bij volwassenen.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering met Diflucan 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 uitscheidingssnelheid verhoogt. Een drie uren durende hemodialysesessie verlaagt de plasmaspiegel met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie

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

Werkingswijze

Fluconazol is een triazool-antischimmelmiddel. Zijn primaire werkingswijze 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 antifungale werking van fluconazol. Het is aangetoond dat fluconazol meer selectief 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 plasmatestosteronspiegels bij de man, noch op de steroïdconcentraties bij de vruchtbare vrouw. Fluconazol toegediend in doses van 200 mg tot 400 mg per dag, heeft geen klinisch significant effect op de endogene steroïdconcentraties, noch op de door ACTH gestimuleerde reactie bij gezonde mannelijke vrijwilligers. Interactiestudies tonen aan dat enkelvoudige of meervoudige fluconazol 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* toont een grote verscheidenheid aan gevoeligheden terwijl *C. krusei* resistent is tegen fluconazol.

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

FK/FD-relatie

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

Weerstandsmechanisme(n)

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 bestaan rapporten van superinfecties met andere *Candida*-soorten dan *C. albicans*, die vaak intrinsiek niet gevoelig zijn voor fluconazol (bijv. *Candida krusei*). Deze gevallen kunnen een alternatieve antifungale behandeling vereisen.

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 betreffende 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-state plasmaspiegels van 90% worden bereikt rond de vierde tot de vijfde dag, na herhaalde toediening van één dosis per dag. Door toediening van een oplaaddosis (op dag 1) van tweemaal de gebruikelijke dagelijkse dosis kan de plasmaspiegel op dag 2 het 90% steady-state-niveau bereiken.

Distributie

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

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

plasmaspiegels.

Hoge huidconcentraties van fluconazol, hoger dan de serumspiegels, zijn bereikt in de hoornlaag, de dermis en de epidermis, evenals in het exocrien zweet. Fluconazol accumuleert in de hoornlaag. Bij toediening van een dosis van 50 mg eenmaal per dag was de concentratie fluconazol na twaalf dagen 73 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.

Excretie

De eliminatiewaardetijd 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 ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) bedroeg 271 (uitersten 173-385) op dag 1; zij steeg daarna tot gemiddeld 490 (uitersten 292-734) op dag 7, en daalde vervolgens tot gemiddeld 360 (uitersten: 167-566) op dag 13. Het distributievolume (in ml/kg) bedroeg 1183 (uitersten 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (uitersten 510-2130) op dag 7, en tot 1328 (uitersten 1040-1680) op dag 13.

Farmacokinetiek bij ouderen

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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.

Reproductietoxiciteit

Fluconazol had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten die dagelijks orale doses van 5, 10, of 20 mg/kg of parenterale doses van 5, 25, of 75 mg/kg kregen. Bij doses van 5 of 10 mg/kg werd geen effect op de foetus waargenomen. Bij doses van 25 mg/kg , 50 mg/kg en hoger namen de anatomische afwijkingen bij de foetus toe (overtollige ribben, verwijding van het nierbekken) en was de botvorming vertraagd. Bij doses van 80 tot 320 mg/kg werd een toename van de mortaliteit bij rattenembryo's waargenomen, evenals foetale misvormingen zoals golvende ribben, gehemeltespleet en abnormale craniofaciale ossificatie. Het begin van de baring was enigszins vertraagd bij 20 mg/kg oraal, dystokie en verlengde baring werd waargenomen bij enkele moederdieren bij 20 mg/kg en 40 mg/kg intraveneus. De verstoorde baringen werden weerspiegeld in een lichte toename van het aantal doodgeboren jongen en een afname van de neonatale overleving bij deze doses. Deze effecten op de baring waren consistent met de soortspecifieke oestrogeen-verlagende eigenschap van hoge doses fluconazol. Een dergelijke hormonale verandering is niet waargenomen bij vrouwen die met fluconazol behandeld werden (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van capsule:

lactosemonohydraat,
maïszetmeel,
watervrij colloïdaal siliciumdioxide,
magnesiumstearaat,

natriumlaurylsulfaat.

Inhoud van capsule-omhulsel:

gelatine,
titaandioxide (E171),
Patentblauw V (E131).

Drukinkt:

Schellak (glazuur), zwart ijzeroxide, N-butylalcohol, gedehydrerde alcohol, gezuiverd water, propyleenglycol, industrieel gemethyleerde spiritus, isopropylalcohol, sterke ammoniakoplossing, kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

150 mg capsules: doorzichtige PVC blisterverpakkingen of witte ondoorzichtige PVC/PVDC blisterverpakkingen met een achterkant van aluminiumfolie.

Elke verpakking bevat 1 harde capsule.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 50 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 100 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 200 mg harde capsules

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 50 mg fluconazol.

Hulpstoffen: elke harde capsule bevat ook 49,70 mg lactosemonohydraat.

Elke harde capsule bevat 100 mg fluconazol.

Hulpstoffen: elke harde capsule bevat ook 99,41 mg lactosemonohydraat.

Elke harde capsule bevat 150 mg fluconazol.

Hulpstoffen: elke harde capsule bevat ook 149,12 mg lactosemonohydraat.

Elke harde capsule bevat 200 mg fluconazol.

Hulpstoffen: elke harde capsule bevat ook 198,82 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De harde capsules van 50 mg hebben een witte onderste helft en een turquoiseblauwe bovenste helft met de opdruk “Pfizer” en de code “FLU-50” in zwarte inkt. De capsulegrootte is nr. 4.

De harde capsules van 100 mg hebben een witte onderste helft en een blauwe bovenste helft met de opdruk “Pfizer” en de code “FLU-100” in zwarte inkt. De capsulegrootte is nr. 2.

De harde capsules van 150 mg hebben een turquoiseblauwe onderste helft en een turquoiseblauwe bovenste helft met de opdruk “Pfizer” en “FLU-150” in zwarte inkt. De capsulegrootte is nr. 1.

De harde capsules van 200 mg hebben een witte onderste helft en een paarse bovenste helft met de opdruk “Pfizer” en de code “FLU-200” in zwarte inkt. De capsulegrootte is nr. 0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- Cryptokokkenmeningitis (zie rubriek 4.4).
- Coccidioïdomycose (zie rubriek 4.4)
- Invasieve candidiasis.
- Slijmvliescandidiasis, waaronder orofaryngeale, oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis.

- Chronische orale atrofische candidiasis ('denture sore mouth') indien mondhygiëne of topicale behandeling onvoldoende is.
- Acute of recurrerende vaginale candidiasis; wanneer lokale therapie niet geschikt is.
- *Candida balanitis* wanneer lokale therapie niet geschikt is.
- Dermatomyose waaronder *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* en dermale candida-infecties wanneer systemische therapie is geïndiceerd.
- *Tinea unguium* (onychomycose) wanneer andere middelen als niet-geschikt worden beschouwd.

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- 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;
- Om de incidentie van recurrerende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar) te verminderen;
- Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie (bijvoorbeeld patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie ontvangen of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie ontvangen (zie rubriek 5.1)).

Diflucan is geïndiceerd bij volbragen pasgeborenen, baby's, peuters, kinderen en adolescenten van 0 tot 17 jaar oud:

Diflucan wordt gebruikt voor de behandeling van slijmvliescandidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis, cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie. Diflucan kan worden gebruikt als onderhoudsbehandeling ter voorkoming van een recidief van de cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog 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 leiden tot het terugkomen van de actieve infectie.

Gebruik bij volwassenen

Indicaties		Dosering	Behandelingsduur
Cryptokokkose	- 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	11 maanden tot 24 maanden of langer afhankelijk van de patiënt. 800 mg dagelijks kan worden overwogen voor een aantal infecties en met name voor meningitis.
Invasieve candidiasis		Oplaaddosis: 800 mg op Dag 1 Volgende dosis: 400 mg dagelijks	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 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 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 dagelijks	14 tot 30 dagen (totdat oesofageale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Candidurie	200 mg tot 400 mg dagelijks	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- 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 immuun-suppressie en de infectie
Preventie van recidieven van slijmvliescandidiasis bij met hiv geïnfecteerde patiënten met een hoge kans op recidief	- Orofaryngeale candidiasis	Dagelijks 100 tot 200 mg of wekelijks driemaal 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
	- Oesofageale candidiasis	Dagelijks 100 tot 200 mg of wekelijks driemaal 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
Genitale candidiasis	- Acute vaginale candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Eenmalige dosis

	- Behandeling en profylaxe van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar)	150 mg elke derde dag voor een totaal van 3 doses (dag 1, 4, en 7) gevolgd door een onderhoudsdosering van 150 mg eenmaal per week	Onderhoudsdosering: 6 maanden.
Dermatomyosen	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> -infecties	150 mg eenmaal per week of 50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken, <i>tinea pedis</i> kan een behandeling tot 6 weken vereisen
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg tot 400 mg eenmaal per week	1 tot 3 weken
		50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycosen)	150 mg eenmaal per week	De behandeling moet worden voortgezet tot de geïnfecteerde nagel is vervangen (een niet geïnfecteerde nagel groeit in). De hergroei van vinger- en teennagels vereist normaliter respectievelijk 3 tot 6 maanden en 6 tot 12 maanden. De groeisnelheid kan echter sterk verschillen afhankelijk van persoon en leeftijd. Na succesvolle behandeling van langdurige chronische infecties kunnen nagels soms misvormd blijven.
Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie		200 mg tot 400 mg	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

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

Creatinineklaring (ml/min)	Percentage van de aanbevolen dosis
>50	100%
≤50 (geen 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 met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

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

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

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

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 voorkoming van recidief van cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog terugvalrisico	Dosis: 6 mg/kg dagelijks	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie	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.

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

Voldragen pasgeborenen (0 tot 27 dagen):

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

Leeftijdsgroep	Dosering	Aanbevelingen
Voldragen pasgeborenen (0 tot 14 dagen)	Dezelfde mg/kg dosis als voor 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

Diflucan 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 dagdosis te wijzigen.

De capsules moeten geheel en onafhankelijk van voedselinname ingeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

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

Gebaseerd op een interactie-onderzoek met meerdere doseringen is de gelijktijdige toediening van terfenadine gecontra-indiceerd bij patiënten die Diflucan in meervoudige doseringen 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, pimozone, 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%. Diflucan 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

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

Lever- en galsysteem

Diflucan dient met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend.

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

Patiënten bij wie tijdens behandeling met fluconazol abnormale levertests 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 Diflucan gebruikten. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere versturende risicofactoren zoals structurele hartziekte, elektrolytstoornissen en gelijktijdige behandeling die eraan kan hebben bijgedragen.

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

Halofantrine

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

Huidreacties

In zeldzame gevallen hebben sommige patiënten die met fluconazol werden behandeld exfoliatieve huidreacties ontwikkeld, zoals het syndroom van Stevens-Johnson 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*.

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 Diflucan behandelde patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden, moeten gevolgd worden (zie rubriek 4.5).

Terfenadine

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

Hulpstoffen

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

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 cisaprideplasmaspiegels en een verlenging van het QTc-interval veroorzaakte. De gelijktijdige toediening van fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Astemizol: De gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol kan de klaring van astemizol verminderen. De resulterende verhoogde plasmaconcentraties van astemizol kunnen leiden tot een QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *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 remmende 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).

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.

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 de iso-enzym CYP2C19. Naast de waargenomen/gedocumenteerde hieronder genoemde interacties bestaat er een risico van verhoogde plasmaconcentratie van andere verbindingen die door CYP2C9 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden wanneer ze gelijktijdig met fluconazol toegediend worden. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer deze combinaties worden gebruikt en de patiënten dienen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Door de lange halfwaardetijd van fluconazol duurt het enzymremmend effect van fluconazol 4-5 dagen na staken van de behandeling met fluconazol voort (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 intracraniele 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 cumarineanticoagulantia en fluconazol behandeld worden, dient de protrombinetijd zorgvuldig gecontroleerd te worden. Een dosisaanpassing van warfarine 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 was 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 was de AUC en halfwaardetijd van triazolam respectievelijk 4,4 en 2,3 keer hoger. Krachtigere en langdurigere effecten van triazolam zijn waargenomen bij gelijktijdig gebruik met fluconazol. Indien

het nodig is patiënten tegelijkertijd te behandelen met een benzodiazepine en fluconazol, dient men een vermindering van de benzodiazepinedosis te overwegen en dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden.

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

Calciumantagonisten: Sommige calciumantagonisten (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil en felodipine) worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Fluconazol kan de systemische blootstelling van calciumantagonisten verhogen. 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 rabdomyolyse 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 rabdomyolyse 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/rabdomyolyse 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/concentratiemetingen.

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

Losartan: Fluconazol remt het metabolisme van losartan tot zijn actieve metaboliet (E-31 74) die

grotendeels verantwoordelijk is voor het antagonisme van angiotensine-II-receptoren dat ontstaat tijdens de behandeling met losartan. De bloeddruk van de patiënten moet voortdurend gecontroleerd worden.

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. Frequentie controle voor bijwerkingen en aan NSAID's gerelateerde toxiciteit is aanbevolen. Dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het hepatisch metabolisme van fenytoïne. Gelijktijdige herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus leidde tot een verhoging van de fenytoïne-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 verdwenen. Deze combinatie kan worden gebruikt maar er dient rekening te worden gehouden met het vóórkomen van CZS-gerelateerde bijwerkingen.

Voriconazol: (CYP2C9- 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_{τ} van voriconazol met gemiddeld respectievelijk 57% (90% BI: 20%, 107%) en 79% (90% BI: 40%, 128%). De verlaagde dosis en/of frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect teniet zouden doen, zijn niet vastgesteld. Controle op bijwerkingen door voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol aansluitend aan fluconazol wordt gebruikt.

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van enkele honderden zwangere vrouwen die met standaarddoses (<200 mg/dag) fluconazol, toegediend als eenmalige of herhaalde dosis, in het eerste trimester behandeld werden, lieten geen bijwerkingen voor de foetus zien. Er bestaan meldingen van multi-pele congenitale misvormingen (waaronder brachycefalie, oordysplasie, reuze fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose) bij pasgeborenen van wie de moeder gedurende drie maanden of langer met hoge doses fluconazol (400 tot 800 mg per dag) was behandeld wegens coccidioïdomycose. Het verband tussen fluconazol en deze voorvallen is echter onduidelijk.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

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

Borstvoeding

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

4.8 Bijwerkingen

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 Diflucan waargenomen en gemeld in 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
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)
Maagdarmsstelselaandoeningen	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts	

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering met Diflucan 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 plasmaspiegel met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie

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

Werkingswijze

Fluconazol is een triazool-antischimmelmiddel. Zijn primaire werkingswijze is de remming van de door het fungaal cytochroom P-450 gemedieerde 14-alfa-lanosterol-demethylering, een essentiële stap in de fungale ergosterolbiosynthese. De accumulatie van 14-alfa-methylsterolen correleert met het erop volgend verlies van ergosterol in het fungaal celmembraan en kan verantwoordelijk zijn voor de antifungale werking van fluconazol. Het is aangetoond dat fluconazol meer selectief is voor fungale cytochroom P-450-enzymen dan voor verschillende cytochroom P-450-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 plasmatestosteronspiegels bij de man, noch op de steroïdconcentraties bij de vruchtbare vrouw. Fluconazol, toegediend in doses van 200 mg à 400 mg per dag, heeft geen klinisch significant effect op de endogene steroïdconcentraties, noch op de door ACTH gestimuleerde reactie bij gezonde mannelijke vrijwilligers. De interactiestudies tonen aan dat

fluconazol, toegediend in enkelvoudige of meervoudige doses van 50 mg, het metabolisme van antipyrine niet beïnvloedt.

Gevoeligheid *in vitro*

In vitro toont fluconazol een antifungale werking tegen de meeste klinisch voorkomende *Candida*-soorten (waaronder *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* toont een grote verscheidenheid aan gevoeligheden terwijl *C. krusei* resistent is 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*.

FK/FD-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.

Weerstandsmechanisme(n)

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 bestaan rapporten van superinfecties met andere *Candida*-soorten dan *C. albicans*, die soms intrinsiek niet gevoelig zijn voor fluconazol (bijv. *Candida krusei*). Deze gevallen kunnen een alternatieve antifungale behandeling vereisen.

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 betreffende 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-state plasmaspiegels van 90% worden bereikt rond de vierde tot de vijfde dag, na herhaalde toediening van één dosis per dag. Door toediening van een oplaaddosis (op dag 1) van tweemaal de gebruikelijke dagelijkse dosis kan de plasmaspiegel op dag 2 het 90% steady-state niveau bereiken.

Distributie

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

Fluconazol dringt goed door in alle bestudeerde lichaamsvloeistoffen. De concentraties van fluconazol in het speeksel of sputum zijn gelijk aan de plasmaspiegels. Bij patiënten met een fungale meningitis bedragen de fluconazolconcentratie 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 bedroeg de concentratie fluconazol na twaalf dagen 73 µg/g en zeven dagen na het einde van de behandeling nog 5,8 µg/g. Bij toediening van 150 mg eenmaal per week bedroeg de concentratie van fluconazol in de hoornlaag op dag 7 23,4 µg/g en zeven dagen na de tweede toediening nog 7,1 µg/g.

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

Biotransformatie

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

Excretie

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

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

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

Farmacokinetiek bij ouderen

Een farmacokinetisch onderzoek werd uitgevoerd bij 22 patiënten van 65 jaar of ouder die een eenmalige orale dosis van 50 mg fluconazol kregen. Tien van deze patiënten kregen tegelijkertijd diuretica. De C_{max} was 1,54 $\mu\text{g/ml}$ en trad op 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$, en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameterwaarden zijn hoger dan analoge waarden die bij jonge mannelijke vrijwilligers zijn gemeld. Gelijktijdige toediening van diuretica veranderde de AUC of C_{max} niet significant. Daarbij waren 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.

Reproductietoxiciteit

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

Bij doses van 5 of 10 mg/kg werd geen effect op de foetus waargenomen. Bij doses van 25 mg/kg, 50 mg/kg en hoger namen de anatomische afwijkingen bij de foetus toe (overtollige ribben, verwijding van het nierbekken) en was de botvorming vertraagd. Bij doses van 80 tot 320 mg/kg werd een toename van de mortaliteit bij rattenembryo's waargenomen, evenals foetale misvormingen zoals golvende ribben, gehemeltespleet en abnormale craniofaciale ossificatie.

Het begin van de baring was enigszins vertraagd bij 20 mg/kg oraal, dystokie en verlengde baring werd waargenomen bij enkele moederdieren bij 20 mg/kg en 40 mg/kg intraveneus. De verstoorde baringen werden weerspiegeld in een lichte toename van het aantal doodgeboren jongen en een afname van de neonatale overleving bij deze doses. Deze effecten op de baring waren consistent met de soortspecifieke oestrogeen-verlagende eigenschap van hoge doses fluconazol. Een dergelijke hormonale verandering is niet waargenomen bij vrouwen die met fluconazol behandeld werden (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van capsule:

lactosemonohydraat,
maïszetmeel,
watervrij colloïdaal siliciumdioxide,
magnesiumstearaat
natriumlaurylsulfaat.

Inhoud van capsule-omhulsel:

50 mg capsules:
gelatine,
titaandioxide (E171),
patentblauw V (E131)

100 mg capsules:
gelatine,
titaandioxide (E171),
erythrosine (E127),
patentblauw V (E131)

150 mg capsules:
gelatine,
titaandioxide (E171),
patentblauw V (E131)

200 mg capsules:
gelatine,
titaandioxide (E171),
erythrosine (E127),
indigokarmijn (E132)

Drukinkt:

Schellak (glazuur), zwarte ijzeroxide, N-butylalcohol, gedehydrateerde alcohol, gezuiverd water, propyleenglycol, industrieel gemethyleerde spiritus, isopropylalcohol, sterke ammoniakoplossing, kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 mg en 150 mg capsules: doorzichtige PVC blisterverpakkingen of witte ondoorzichtige PVC/PVDC blisterverpakkingen met een achterkant van aluminiumfolie.

100 mg en 200 mg capsules: doorzichtige PVC blisterverpakkingen of witte ondoorzichtige PVC blisterverpakkingen met een achterkant van aluminiumfolie.

Elke verpakking bevat 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 of 500 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

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

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/ml drank
[Zie bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml drank bevat 5 mg fluconazol.

Hulpstof: elke 1 ml bevat ook 0,1334 g sacharose en 0,9635 g glycerol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een grotere viscositeit dan water.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

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

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- 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;
- Om de incidentie van recurrerende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar) te verminderen;
- Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie (bijvoorbeeld patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie ontvangen of patiënten die hematopoëtische stamceltransplantatie ontvangen (zie rubriek 5.1)).

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

Diflucan wordt gebruikt voor de behandeling van slijmvliescandidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis, cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie. Diflucan 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 leiden tot het terugkomen van de actieve infectie.

Gebruik bij volwassenen

Indicaties		Dosering	Behandelingsduur
Cryptokokkose	- 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
Coccidioïdomycosen		200 mg tot 400 mg	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: 400 mg dagelijks	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 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 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 200 mg dagelijks	14 tot 30 dagen (totdat oesofageale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Candidurie	200 mg tot 400 mg dagelijks	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- 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 immuun-suppressie en de infectie
Preventie van recidieven van slijmvliescandidiasis bij met hiv geïnfecteerde patiënten met een hoge kans op recidief	- Orofaryngeale candidiasis	Dagelijks 100 tot 200 mg of wekelijks driemaal 200 mg.	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
	- Oesofageale candidiasis	Dagelijks 100 mg tot 200 mg of wekelijks driemaal 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
Genitale candidiasis	- Acute vaginale candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Eenmalige dosis
	- Behandeling en profylaxe van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar)	150 mg elke derde dag voor een totaal van 3 doses (dag 1, 4, en 7) gevolgd door een onderhoudsdosering van 150 mg eenmaal per week	Onderhoudsdosering: 6 maanden.

Dermatomycosen	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> infecties	150 mg eenmaal per week of 50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken, <i>tinea pedis</i> kan een behandeling tot 6 weken vereisen
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg tot 400 mg eenmaal per week	1 tot 3 weken
		50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycosen)	150 mg eenmaal per week	De behandeling moet worden voortgezet tot de geïnfecteerde nagel is vervangen (een niet geïnfecteerde nagel groeit in). De hergroei van vinger- en teennagels vereist normaliter respectievelijk 3 tot 6 maanden en 6 tot 12 maanden. De groeisnelheid kan sterk verschillen afhankelijk van persoon en leeftijd. Na succesvolle behandeling van lange-termijn chronische infecties kunnen nagels soms misvormd blijven.
Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie		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

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

Creatinineklaring (ml/min)	Percentage van de aanbevolen dosis
>50	100%
≤50 (geen 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 met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

<u>Indicatie</u>	<u>Dosering</u>	<u>Aanbevelingen</u>
- 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 immuunfunctie	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.

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

Voldragen pasgeborenen (0 tot 27 dagen):

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

<u>Leeftijdsgroep</u>	<u>Dosering</u>	<u>Aanbevelingen</u>
Voldragen pasgeborenen (0 tot 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 overschreden worden.
Voldragen pasgeborenen (15 tot 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

Diflucan 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 dagdosis te wijzigen.

Diflucan kan onafhankelijk van voedselinname ingenomen worden.

4.3 Contra-indicaties

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

Gebaseerd op een interactie-onderzoek met meervoudige doses is de gelijktijdige toediening van terfenadine gecontra-indiceerd bij patiënten die Diflucan 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%. Diflucan 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

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

Lever- en galsysteem

Diflucan dient met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend.

Zeldzame, soms dodelijke gevallen van ernstige levertoxiciteit zijn met Diflucan geassocieerd, vooral

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

Patiënten bij wie tijdens behandeling met fluconazol abnormale levertests 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 postmarketingssurveillance zijn er zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging en *torsade de pointes* geconstateerd bij patiënten die Diflucan gebruikten. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere versturende risicofactoren zoals structurele hartziekte, elektrolytstoornissen en gelijktijdige behandeling die eraan kan hebben bijgedragen.

Diflucan dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met deze mogelijk pro-arritmische 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).

Huidreacties

In zeldzame gevallen hebben sommige patiënten onder fluconazol 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 nauwgezet gevolgd worden. De behandeling met fluconazol moet worden stopgezet bij optreden van *blaarvormige* letsels of *erythema* multiforme.

Overgevoeligheid

Zelden is er 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 Diflucan behandelde patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden, moeten gevolgd worden (zie rubriek 4.5).

Terfenadine

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

Hulpstoffen

Diflucan-drink bevat glycerol. Glycerol kan hoofdpijn, maagklachten en diarree veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Diflucan drank bevat sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te

gebruiken.

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 zorgvuldig gecontroleerd worden.

Astemizol: De gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol kan de klaring van astemizol verminderen. De resulterende verhoogde plasmaconcentraties van astemizol kunnen leiden tot een QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *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).

Gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen leidde tot 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.

Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een sterke remmer van het 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 onderstaande interacties bestaat er een risico van verhoogde plasmaconcentratie van andere verbindingen die door CYP2C9 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 gecontroleerd worden. Door de lange halfwaardetijd van fluconazol duurt het enzymremmend effect van fluconazol 4-5 dagen na staken van de behandeling met fluconazol voort (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 doseringen van amitriptyline/nortriptyline moeten zo nodig aangepast worden.

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

Anticoagulantia: Sinds zijn introductie op de markt zijn, zoals met 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 cumarineanticoagulantia en fluconazol behandeld worden, dient de protrombinetijd zorgvuldig gecontroleerd te worden. Een dosisaanpassing van warfarine 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 op ontwikkeling van

carbamazepinetoxiciteit. Afhankelijk van de effect/concentratiemetingen kan een dosisaanpassing van carbamazepine nodig zijn.

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

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

Cyclofosfamide: De combinatietherapie met cyclofosfamide en fluconazol resulteerde in 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-reductaseremmers: Het risico op myopathie en rabdomyolyse 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 rabdomyolyse 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/rabdomyolyse 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/concentratiemetingen.

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

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

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

Niet-steroidale 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. Frequentie controle voor bijwerkingen en aan NSAID's gerelateerde toxiciteit is aanbevolen. Dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het hepatisch metabolisme van fenytoïne. Gelijktijdige herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus leidde tot een verhoging van de fenytoïne-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 verdwenen. Deze combinatie kan worden gebruikt maar er dient rekening te worden gehouden met het voorkomen van CZS-gerelateerde bijwerkingen.

Voriconazol (CYP2C9- 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_{τ} 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 cross-overstudie 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van enkele honderden zwangere vrouwen die met standaarddoseringen (<200 mg/dag) fluconazol, toegediend als eenmalige of herhaalde dosis, in het eerste trimester behandeld werden, lieten geen bijwerkingen voor de foetus zien.

Er bestaan meldingen van multi-pele congenitale misvormingen (waaronder brachycefalie, oordysplasie, reuze fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose) bij pasgeborenen van wie de moeder gedurende drie maanden of langer met hoge doses fluconazol (400 tot 800 mg per dag) was behandeld wegens coccidioïdomycose. Het verband tussen fluconazol en deze voorvallen is echter onduidelijk.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

4.8 Bijwerkingen

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 Diflucan 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 ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1000$), zeer zelden ($<1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
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)
Maagdarmsstelselaandoeningen	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts	

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

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

Fluconazol wordt grotendeels in de urine uitgescheiden; het is dus waarschijnlijk dat geforceerde diurese de uitscheidingssnelheid verhoogt. Een 3 uren durende hemodialyse verlaagt de plasmaspiegels met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten,

ATC-code: J02AC01

Werkingswijze

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

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

FK/FD-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.

Weerstandsmechanisme(n)

Candida spp. hebben een aantal weerstandsmechanismen tegen azool-antischimmelmiddelen ontwikkeld. Van de schimmelstammen die een of meer van deze weerstandsmechanismen hebben ontwikkeld, is bekend dat ze hoge minimale remmende concentraties (MIC's) voor fluconazol vertonen wat de werkzaamheid *in vivo* en klinisch ongunstig beïnvloedt.

Er bestaan rapporten van superinfecties met andere *Candida*-soorten dan *C. albicans*, die vaak intrinsiek niet gevoelig zijn voor fluconazol (bijv. *Candida krusei*). Deze gevallen kunnen een alternatieve antifungale behandeling vereisen.

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 zijn niet afhankelijk van MIC-distributie 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 betrokken soort goed reageert op behandeling met het geneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Fluconazol heeft dezelfde farmacokinetische eigenschappen na orale en intraveneuze toediening.

Absorptie

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

Distributie

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

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

Hoge huidconcentraties van fluconazol, hoger dan de serumspiegels, zijn bereikt in de hoornlaag, de dermis en de epidermis, evenals in het exocrien zweet. Fluconazol accumuleert in de hoornlaag. Bij toediening van een dosis van 50 mg eenmaal per dag 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.

Excretie

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

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

De ervaring met fluconazol bij pasgeborenen is beperkt tot de farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij de eerste dosis was 24 uur (uitersten 9-36 uur) en het gemiddelde geboortegewicht was 0,9 kg (uitersten 0,75-1,10 kg) voor twaalf onvoldragen pasgeborenen met een gemiddelde zwangerschapsduur van ongeveer 28 weken. Zeven patiënten voltooiden het protocol; er werden maximaal vijf intraveneuze infusies van 6 mg/kg fluconazol om de 72 uur toegediend. De gemiddelde halfwaardetijd (uitgedrukt in uren) bedroeg 74 uur (uitersten 44-185) op dag 1, daalde geleidelijk tot gemiddeld 53 uur (uitersten: 30-131) op dag 7, en tot 47 uur (uitersten 27-68) op dag 13. De AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) bedroeg 271 (uitersten 173-385) op dag 1; zij steeg daarna tot gemiddeld 490 (uitersten 292-734) op dag 7, en daalde vervolgens tot gemiddeld 360 (uitersten: 167-566) op dag 13. Het distributievolume (in ml/kg) bedroeg 1183 (uitersten 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (uitersten 510-2130) op dag 7, 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 $\mu\text{g/ml}$ en trad op 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$, en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameterwaarden zijn hoger dan analoge waarden die bij jonge mannelijke vrijwilligers zijn gemeld. Gelijktijdige toediening van diuretica veranderde de AUC of C_{max} niet significant. Daarbij waren de creatinineklaring (74 ml/min), het percentage onveranderd in de urine teruggevonden geneesmiddel (0-24 uur, 22%), en de geschatte waarden van nierklaring van fluconazol (0,124 ml/min/kg) bij ouderen gewoonlijk lager dan bij jongere vrijwilligers. Hieruit blijkt dat de verandering van fluconazolbeschikbaarheid bij ouderen gerelateerd is aan de verminderde nierfunctie in deze groep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten zijn in niet-klinische onderzoeken 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 toonde 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.

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 nemen de anatomische afwijkingen bij de foetus toe (overtollige ribben, verwijding van het nierbekken) en is 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

Sacharose
Glycerol 85%
Gezuiverd water
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Kersenaroma (vloeibaar)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Zodra de fles is geopend kan Diflucan nog maximaal dertig 30 dagen gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een 180 ml amberkleurige fles van glas type III met aluminium schroefdop.

Een 20 ml maatschepje wordt ook geleverd.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik het geneesmiddel niet wanneer u verschijnselen van bederf bemerkt zoals ongebruikelijke geur, productverkleuring, zichtbare partikels of kristallisatie.

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

[Zie bijlage I - Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 10 mg/ml poeder voor orale suspensie
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg/ml poeder voor orale suspensie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 10 mg fluconazol.
Hulpstof: 0,58 g sacharose per ml gereconstitueerde suspensie.

1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 40 mg fluconazol.
Hulpstof: 0,55 g sacharose per ml gereconstitueerde suspensie.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

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

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- 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;
- Om de incidentie van recurrerende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar) te verminderen;

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

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

Diflucan wordt gebruikt voor de behandeling van slijmvliescandidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis en cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie. Diflucan 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 leiden tot het terugkomen van de actieve infectie.

Gebruik bij volwassenen:

Indicaties		Dosering	Behandelingsduur
Cryptokokkose	- 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	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: 400 mg dagelijks	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 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 immuunfunctie.
	- 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 immuunfunctie.
	- Candidurie	200 mg tot 400 mg dagelijks	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- 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 immuun-suppressie 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 immuunsuppressie
	- Oesofageale candidiasis	Dagelijks 100 mg tot 200 mg of driemaal per week 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
Genitale candidiasis	- Acute vaginale candidiasis - Candida balanitis	150 mg	Eenmalige dosis
	- Behandeling en profylaxe van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episodes per jaar)	150 mg elke derde dag voor een totaal van 3 doses (dag 1, 4, en 7) gevolgd door een onderhoudsdosering van 150 mg eenmaal per week	Onderhoudsdosering: 6 maanden.
Dermatomycosen	- <i>tinea pedis</i> , - <i>tinea corporis</i> , - <i>tinea cruris</i> , - <i>candida</i> infecties	150 mg eenmaal per week of 50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken, <i>tinea pedis</i> kan een behandeling tot 6 weken vereisen
	- <i>tinea versicolor</i>	300 mg tot 400 mg eenmaal per week	1 tot 3 weken
		50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken
	- <i>tinea unguium</i> (onychomycosen)	150 mg eenmaal per week	De behandeling moet worden voortgezet tot de geïnfecteerde nagel is vervangen (een niet geïnfecteerde nagel groeit in). De hergroei van vinger- en teennagels vereist normaliter respectievelijk 3 tot 6 maanden en 6 tot 12 maanden. De groeisnelheid kan sterk verschillen volgens persoon en leeftijd. Na succesvolle behandeling van lange-termijn chronische infecties kunnen nagels soms misvormd blijven.

Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie		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

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

Creatinineklaring (ml/min)	Percentage van de aanbevolen dosis
>50	100%
≤50 (geen 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 dosering te krijgen naar gelang hun creatinineklaring.

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

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

Voor pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie, zie dosering in “Nierinsufficiëntie”. De farmacokinetiek van fluconazol is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met een nierinsufficiëntie (voor voldragen pasgeborenen die vaak 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 een hoog terugvalrisico	Dosis: 6 mg/kg dagelijks	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie	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.

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

Voldragen pasgeborenen (0 tot 27 dagen):

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

Leeftijdsgroep	Dosering	Aanbevelingen
Voldragen pasgeborenen (0 tot 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 overschreden worden.
Voldragen pasgeborenen (15 tot 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

Diflucan 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 dagdosis te wijzigen.

Diflucan kan onafhankelijk van voedselinname worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

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

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

Lever- en galsysteem

Diflucan dient met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend.

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

Patiënten bij wie tijdens behandeling met fluconazol abnormale levertestst 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 Diflucan gebruikten. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere versturende risicofactoren zoals structurele hartziekte, elektrolytstoornissen en gelijktijdige behandeling die eraan kan hebben bijgedragen.

Diflucan dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met deze mogelijk pro-aritmische aandoeningen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is

dat zij zowel het QT-interval verlengen als gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 (CYP) 3A4, is gecontra-indiceerd (zie 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).

Huidreacties

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*.

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 Diflucan behandelde patiënten die gelijktijdig worden behandeld met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden, moeten gevolgd worden (zie rubriek 4.5).

Terfenadine

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

Hulpstoffen

Diflucan poeder voor orale suspensie bevat sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 cisaprideplasmaspiegels en een verlenging van het QTc-interval veroorzaakte. De gelijktijdige toediening van fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Astemizol: De gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol kan de klaring van astemizol verminderen. De resulterende verhoogde plasmaconcentraties van astemizol kunnen leiden tot een QT-verlenging en zeldzame voorvallen van *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).

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.

Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een sterke remmer van het 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 onderstaande interacties bestaat er een risico van verhoogde plasmaconcentratie van andere verbindingen die door CYP2C9 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 gecontroleerd worden. Door de lange halfwaardetijd van fluconazol duurt het enzymremmend effect van fluconazol 4 tot 5 dagen na staken van de behandeling met fluconazol voort (zie rubriek 4.3).

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 doseringen van amitriptyline/nortriptyline moeten zo nodig aangepast worden.

Amfotericine B: Gelijktijdige toediening van fluconazol en amfotericine B aan geïnfecteerde normale en immunogecompromitteerde muizen toonde de volgende resultaten: een klein bijkomend antischimmeleffect bij systemische infectie met *C. Albicans*, geen interactie in 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 zijn introductie op de markt zijn, zoals met 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 cumarineanticoagulantia en fluconazol behandeld worden, dient de protrombinetijd zorgvuldig gecontroleerd te worden. Een dosisaanpassing van warfarine 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 carbamazepinotoxiciteit. 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 voor bijwerkingen is aanbevolen.

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

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

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

HMG-CoA-reductase-remmers: Het risico op myopathie en 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. Frequentie controle voor bijwerkingen en aan NSAID's gerelateerde toxiciteit is aanbevolen. Dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het hepatisch metabolisme van fenytoïne. Gelijktijdige herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus leidde tot een verhoging van de fenytoïne-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- 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 $_{\tau}$ 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 cross-overstudie 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van enkele honderden zwangere vrouwen die met standaarddoseringen (<200 mg/dag) fluconazol, toegediend als eenmalige of herhaalde dosis, in het eerste trimester behandeld werden, lieten geen bijwerkingen voor de foetus zien. Er bestaan meldingen van multiële congenitale misvormingen (waaronder brachycefalie, oordysplasie, reuze fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose) bij pasgeborenen van wie de moeder gedurende drie maanden of langer met hoge doses fluconazol (400 tot 800 mg per dag) was behandeld wegens coccidioïdomycose. Het verband tussen fluconazol en deze voorvallen is echter onduidelijk.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Fluconazol in hoge doseringen en/of in langdurige behandelingen 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 Diflucan op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd voor mogelijk optreden van duizeligheid of convulsies (zie rubriek 4.8) tijdens het gebruik van Diflucan en hen moet worden aangeraden geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

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 Diflucan 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
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)
Maagdarmsstelselaandoeningen	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts	

Pediatrische patiënten

Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die tijdens pediatrische

klinische onderzoeken werden waargenomen, met uitzondering van de genitale candidiasisindicatie, zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering met Diflucan 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 hemodialyse verlaagt de plasmaspiegel met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie

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

Werkingswijze

Fluconazol is triazool-antischimmelmiddel. Zijn primaire werkingswijze is de remming van de door het fungaal cytochroom P-450 gemedieerde 14-alfa-lanosterol-demethylering, een essentiële stap in de fungale ergosterolbiosynthese. De accumulatie van 14-alfa-methylsterolen correleert met het erop volgend verlies van ergosterol in het fungaal celmembraan en kan verantwoordelijk zijn voor de antifungale werking van fluconazol. Het is aangetoond dat fluconazol meer selectief is voor fungale cytochroom P-450-enzymen dan voor verschillende cytochroom P-450-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 plasmatestosteronspiegels bij de man, noch op de steroïdenconcentraties bij vruchtbare vrouwen. Fluconazol, toegediend in doses van 200mg 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* toont een grote mate van gevoeligheid terwijl *C. krusei* resistent is 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*.

FK/FD-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.

Werkingsmechanisme(n)

Candida spp. heeft een aantal werkingsmechanismen tegen azool-antischimmelmiddelen ontwikkeld. Van de schimmelstammen die een of meer van deze werkingsmechanismen hebben ontwikkeld, is bekend dat ze hoge minimale remmende concentraties (MIC's) voor fluconazol vertonen wat de werkzaamheid *in vivo* en klinisch ongunstig beïnvloedt.

Er bestaan rapporten van superinfecties met andere *Candida*-soorten dan *C. albicans*, die soms intrinsiek niet gevoelig zijn voor fluconazol (bijv. *Candida krusei*). Deze gevallen kunnen een alternatieve antifungale behandeling vereisen.

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

Fluconazol heeft dezelfde farmacokinetische eigenschappen na orale en intraveneuze toediening.

Absorptie

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

Distributie

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

Fluconazol dringt goed door in alle bestudeerde lichaamsvloeistoffen. De concentraties van fluconazol in het speeksel of sputum zijn gelijk aan de plasmaspiegels. Bij patiënten met een fungale meningitis

bedragen de fluconazolconcentraties in het cerebrospinale vocht ongeveer 80% van de overeenkomstige plasmaspiegels.

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

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

Biotransformatie

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

Excretie

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

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

De ervaring met fluconazol bij pasgeborenen is beperkt tot de farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij de eerste dosis was 24 uur (uitersten 9-36 uur) en het gemiddelde geboortegewicht was 0,9 kg (uitersten 0,75-1,10 kg) voor twaalf onvoldragen pasgeborenen met een gemiddelde zwangerschapsduur van ongeveer 28 weken. Zeven patiënten

voltooiden het protocol; er werden maximaal vijf intraveneuze infusies van 6 mg/kg fluconazol om de 72 uur toegediend. De gemiddelde halfwaardetijd (uitgedrukt in uren) bedroeg 74 uur (uitersten 44-185) op dag 1, daalde geleidelijk tot gemiddeld 53 uur (uitersten: 30-131) op dag 7, en tot 47 uur (uitersten 27-68) op dag 13. De AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) bedroeg 271 (uitersten 173-385) op dag 1; zij steeg daarna tot gemiddeld 490 (uitersten 292-734) op dag 7, en daalde vervolgens tot gemiddeld 360 (uitersten: 167-566) op dag 13. Het distributievolume (in ml/kg) bedroeg 1183 (uitersten 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (uitersten 510-2130) op dag 7, 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 $1,54 \mu\text{g/ml}$ en trad op 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$, en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameterwaarden zijn hoger dan analoge waarden die bij jonge mannelijke vrijwilligers zijn gemeld. Gelijktijdige toediening van diuretica veranderde de AUC of C_{max} niet significant. Daarbij waren de creatinineklaring (74 ml/min), het percentage onveranderd in de urine teruggevonden geneesmiddel (0-24 uur, 22%), en de geschatte waarden van nierklaring van fluconazol ($0,124 \text{ ml/min/kg}$) bij ouderen gewoonlijk lager dan bij jongere vrijwilligers. Hieruit blijkt dat de verandering van fluconazolbeschikbaarheid bij ouderen gerelateerd is aan de verminderde nierfunctie in deze groep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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.

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 doseringen 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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheid van het poeder voor orale suspensie is 24 maanden.
De houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen.
Gereconstitueerde suspensie: Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor orale suspensie 10 mg/ml en 40 mg/ml (60 ml fles): bewaren beneden 25°C.

Poeder voor orale suspensie 10 mg/ml (175 ml fles): bewaren beneden 25°C.

De fles goed gesloten bewaren.

Voor bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een 60 ml of een 175 ml hoge-densiteit-polyethyleen (HDPE) fles met een kindersluiting of een aluminium sluiting met ononderbroken draad die een wit tot gebroken wit poeder bevat dat na reconstitutie een witte tot gebroken witte suspensie met sinaasappelsmaak geeft.

Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie:

Een 60 ml fles bevat 24,4 g poeder voor orale suspensie. Na reconstitutie is het volume van de suspensie 40 ml dat een bruikbaar volume van 35 ml geeft.

Een 175 ml fles bevat 67,1 g poeder voor orale suspensie. Na reconstitutie is het volume van de suspensie 110 ml dat een bruikbaar volume van 100 ml geeft.

Diflucan 40 mg/ml poeder voor orale suspensie:

Een 60 ml fles bevat 24,4 g poeder voor orale suspensie. Na reconstitutie is het volume van de suspensie 40 ml dat een bruikbaar volume van 35 ml geeft.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Er kan ook een maatlepel van 5 ml en/of een spuit van 5 ml met maatverdeling met een aan de fles aangepast opzetstuk bij de 60 ml fles worden geleverd.

De 175 ml fles wordt geleverd met een maatschepje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereidingsaanwijzingen:

De gereconstitueerde suspensie geeft na reconstitutie een witte tot gebroken witte suspensie met

sinaasappelsmaak.

Voor de 60 ml fles:

1. Tik op de fles om het poeder los te maken.
2. Voeg een kleine hoeveelheid water zonder koolzuur toe en schud krachtig. Voeg water toe tot het niveau dat op de fles is aangegeven (dit komt overeen met een toevoeging van 24 ml water).
3. Goed schudden gedurende 1 tot 2 minuten tot een homogene suspensie wordt verkregen.
4. Schrijf de uiterste houdbaarheidsdatum van de gereconstitueerde suspensie op het flesetiket (de houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen).

Voor de 175 ml fles: (Alleen van toepassing als het in uw land op de markt wordt gebracht)

1. Tik op de fles om het poeder los te maken.
2. Meet 66 ml water zonder koolzuur af en voeg dat toe aan de fles.
3. Goed schudden gedurende 1 tot 2 minuten tot een homogene suspensie wordt verkregen.
4. Schrijf de uiterste houdbaarheidsdatum van de gereconstitueerde suspensie op het flesetiket (de houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen).

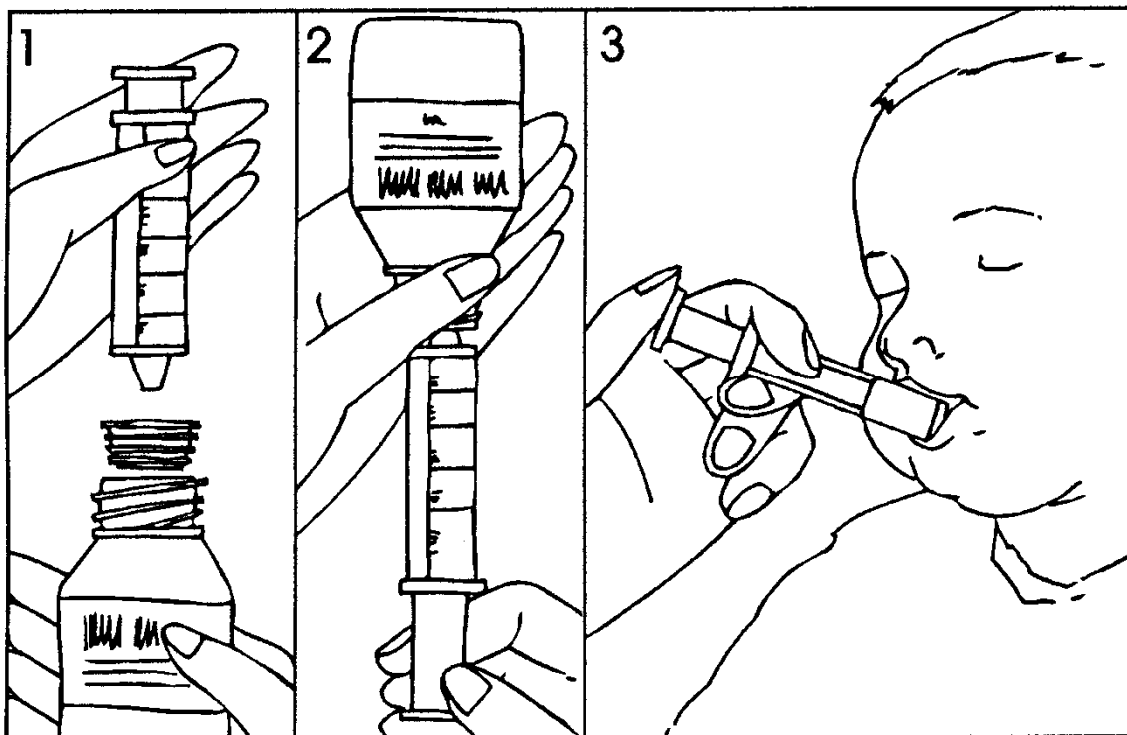
Gebruiksaanwijzingen:

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

Gebruiksaanwijzingen voor de pediatrische spuit: (Alleen van toepassing als het in uw land op de markt wordt gebracht)

De bereide suspensie goed schudden.

1. De fles openmaken (veiligheidsstop);
2. Het opzetstuk van de doseerspuit in de hals van de fles duwen (1, 2: zie figuur 1);
3. De fles en de doseerspuit omkeren en de door de arts voorgeschreven hoeveelheid suspensie opzuigen (figuur 2). De gradaties op de doseerspuit zijn in ml. De maximale dagelijkse dosis voor volwassenen mag bij kinderen niet overschreden worden (zie rubriek 4.2).
4. De spuit losmaken van de fles;
5. Bij jonge kinderen kan het geneesmiddel rechtstreeks in de mond toegediend worden met behulp van de spuit. Houd het kind gedurende de toediening rechtop. Richt de spuit naar de binnenkant van de wang en spuit de suspensie langzaam in de mond van het kind (figuur 3). Voor oudere kinderen kan de suspensie in een lepel worden gebracht en vervolgens door het kind opgedronken worden;
6. De spuit na gebruik reinigen;
7. De fles sluiten met de veiligheidsstop; het opzetstuk op de hals van de fles laten.



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

Alle overblijvende suspensie moet 28 dagen na reconstitutie afgevoerd worden.

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

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie Bijlage I) 2 mg/ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 25 ml oplossing voor infusie bevat 50 mg fluconazol.
Elke 50 ml oplossing voor infusie bevat 100 mg fluconazol.
Elke 100 ml oplossing voor infusie bevat 200 mg fluconazol.
Elke 200 ml oplossing voor infusie bevat 400 mg fluconazol.

Elke ml bevat 2 mg fluconazol.

Hulpstof: elke ml bevat ook 9 mg natriumchloride (overeenkomend met 0,154 mmol natrium).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Diflucan is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

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

Diflucan 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)).

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

Diflucan wordt gebruikt voor de behandeling van slijmvliescandidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis en cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van candidiasis bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie. Diflucan 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
Cryptokokkose	- 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: 400 mg dagelijks	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 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 immuunfunctie.
	- 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 immuunfunctie.
	- Candidurie	200 mg tot 400 mg dagelijks	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen worden gebruikt bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	- 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 immuun-suppressie 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 immuunsuppressie
	- Oesofageale candidiasis	Dagelijks 100 mg tot 200 mg of driemaal per week 200 mg	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immuunsuppressie
Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie		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

Diflucan 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. Diflucan wordt eenmaal per dag toegediend.

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

<u>Leeftijdsgroep</u>	<u>Dosering</u>	<u>Aanbevelingen</u>
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

Diflucan 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. Diflucan is opgelost in een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Elke 200 mg (flacon van 100 ml) bevat 15 mmol Na⁺ en 15 mmol Cl⁻. Aangezien Diflucan 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 zoutrestricte geldt.

Voor instructies over de bereiding van het product, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het 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 Diflucan in meerdere doses van 400 mg of meer per dag toegediend krijgen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die gemetaboliseerd worden door het cytochroom P450 (CYP) 3A4 zoals cisapride, astemizol, pimozone, 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%. Diflucan 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

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

Lever- en galsysteem

Diflucan dient met voorzichtigheid aan patiënten met leverdisfunctie te worden toegediend.

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

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

Hart- en bloedvatstelsel

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

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

Huidreacties

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.

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 Diflucan 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

Diflucan 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 cisaprideplasmaspiegels en een verlenging van het QTc-interval veroorzaakte. De gelijktijdige toediening van fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

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.

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 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 intracraniale 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 cumarineanticoagulantia en fluconazol behandeld worden, dient de protrombinetijd zorgvuldig gecontroleerd te worden. Een dosisaanpassing van warfarine 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 rabdomyolyse 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 rabdomyolyse 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/rabdomyolyse 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- 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_{τ} 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens van enkele honderden zwangere vrouwen met standaarddoses (<200 mg/dag) fluconazol, toegediend als eenmalige of herhaalde dosis, in het eerste trimester behandeld werden, toonden geen bijwerkingen voor de foetus.

Er bestaan meldingen van multiële congenitale misvormingen (waaronder brachycefalie, oordysplasie, reuze fonticulus anterior, gebogen femur en radio-humerale synostose) bij pasgeborenen van wie de moeder gedurende drie maanden of langer met hoge doses fluconazol (400 tot 800 mg per dag) was behandeld wegens coccidioïdomycose. Het verband tussen fluconazol en deze voorvallen is echter onduidelijk.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gemeten (zie rubriek 5.3).

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

4.8 Bijwerkingen

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 Diflucan 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
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)
Maagdarmsstelselaandoeningen	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts	

Pediatrische patiënten

Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die tijdens pediatrische klinische onderzoeken werden waargenomen, zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.

4.9 Overdosering

Gevalen van overdosering met Diflucan 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 uitscheidingssnelheid verhoogt. Een drie uren durende hemodialysesessie verlaagt de plasmaspiegel met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-classificatie

Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten, 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-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 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* toont een grote mate van gevoeligheid terwijl *C. krusei* resistent is 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*.

FK/FD-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.

Weerstandsmechanisme(n)

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 bestaan rapporten van superinfecties met andere *Candida*-soorten dan *C. albicans*, die soms intrinsiek niet gevoelig zijn voor fluconazol (bijv. *Candida krusei*). Deze gevallen kunnen een alternatieve antifungale behandeling vereisen.

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 betrokken 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 plasmaspiegel 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.

Excretie

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 ($\text{GFR} < 20 \text{ ml/min}$) 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 pediatrische patiënten uit vijf studies: twee studies met een eenmalige dosis, twee studies met meervoudige doses en één studie met premature pasgeborenen. De gegevens van een van de studies waren niet interpreteerbaar wegens een verandering van farmaceutische vorm tijdens de studie. Bijkomende gegevens van een compassionate use studie waren beschikbaar.

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

De ervaring met fluconazol bij pasgeborenen is beperkt tot de farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij de eerste dosis was 24 uur (uitersten 9-36 uur) en het gemiddelde geboortegewicht was 0,9 kg (uitersten 0,75-1,10 kg) voor twaalf onvoldragen pasgeborenen met een gemiddelde zwangerschapsduur van ongeveer 28 weken. Zeven patiënten voltooiden het protocol; er werden maximaal vijf intraveneuze infusies van 6 mg/kg fluconazol om de 72 uur toegediend. De gemiddelde halfwaardetijd (uitgedrukt in uren) bedroeg 74 uur (uitersten 44-185) op dag 1, daalde geleidelijk tot gemiddeld 53 uur (uitersten: 30-131) op dag 7, en tot 47 uur (uitersten 27-68) op dag 13. De AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$) bedroeg 271 (uitersten 173-385) op dag 1; zij steeg daarna tot gemiddeld 490 (uitersten 292-734) op dag 7, en daalde vervolgens tot gemiddeld 360 (uitersten: 167-566) op dag 13. Het distributievolume (in ml/kg) bedroeg 1183 (uitersten 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (uitersten 510-2130) op dag 7, 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 $1,54 \mu\text{g/ml}$ en trad op 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{u/ml}$, en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameterwaarden zijn hoger dan analoge waarden die bij jonge mannelijke vrijwilligers zijn gemeld. Gelijktijdige toediening van diuretica veranderde de AUC of C_{max} niet significant. Daarbij waren 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 ($0,124 \text{ ml/min/kg}$) 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.

Reproductietoxiciteit

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

Bij doses van 5 of 10 mg/kg werd geen effect op de foetus waargenomen. Bij doses van 25 mg/kg, 50 mg/kg en hoger namen de anatomische afwijkingen bij de foetus toe (overtollige ribben, verwijding van het nierbekken) en was de botvorming vertraagd. Bij doses van 80 tot 320 mg/kg werd een toename van de mortaliteit bij rattenembryo's waargenomen, evenals foetale misvormingen zoals golvende ribben, gehemeltespleet en abnormale craniofaciale ossificatie.

Het begin van de baring was enigszins vertraagd bij 20 mg/kg oraal, dystokie en verlengde baring werd waargenomen bij enkele moederdieren bij 20 mg/kg en 40 mg/kg intraveneus. De verstoorde baringen werden weerspiegeld in een lichte toename van het aantal doodgeboren jongen en een afname van de neonatale overleving bij deze doses. Deze effecten op de baring waren consistent met de soortspecifieke oestrogeen-verlagende eigenschap van hoge doses fluconazol. Een dergelijke hormonale verandering is niet waargenomen bij vrouwen die met fluconazol behandeld werden (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride

Water voor injecties

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

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

Glazen injectieflacons: 5 jaar

Geplastificeerde PVC zakken: 18 maand

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Eenmaal geopend moet elke ongebruikte infusie weggegooid worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Glazen injectieflacons: Niet in de vriezer bewaren.

Geplastificeerde PVC zakken: Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

Vanuit microbiologisch standpunt dienen de verdunningen onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de ingebruiksbewaartijden en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige infusieflacon van type I glas, verzegeld afgesloten met rubber stop en aluminium dop.

Geplastificeerde PVC zak.

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 100 of 250 ml glazen injectieflacons.
1, 5, 10 of 20 geplastificeerde PVC zakken (100 of 200 ml).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

- a) 5% en 20% dextrose;
- b) Ringer's oplossing;
- c) oplossing van Hartmann;
- d) kaliumchlorideoplossing in dextrose;
- e) 4,2% en 5% natriumbicarbonaatoplossing;
- f) 3,5% Aminosyn;
- g) 9 mg/ml natriumchloride (0,9%);
- h) Dialaflex (6,36% intraperitoneale dialyseoplossing).

Fluconazol kan door een bestaande lijn met een van bovenstaande vloeistoffen geïnfundeerd 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.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

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

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (capsules)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules
[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke harde capsule bevat 150 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 harde capsule.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg
[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules
[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 50 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 100 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 200 mg harde capsules
[Zie bijlage I - Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke harde capsule bevat 50 mg fluconazol.
Elke harde capsule bevat 100 mg fluconazol.
Elke harde capsule bevat 150 mg fluconazol.
Elke harde capsule bevat 200 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule.
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 of 500 harde capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]>

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

<[nationaal te implementeren]>

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 50 mg

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 100 mg

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 200 mg

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 50 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 100 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 200 mg harde capsules
[Zie bijlage I - nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

<[Zie bijlage I - Nationaal te implementeren]>

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (5 mg/ml drank)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/ml drank
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml drank bevat 5 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sacharose en glycerol.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank.
1 fles – 150 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Zodra de fles is geopend kan Diflucan nog maximaal dertig dagen gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/ml
[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLESETIKET (5 mg/ml drank)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/ml drank
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml drank bevat 5 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sacharose en glycerol.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Drank.
1 fles – 150 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Zodra de fles is geopend kan Diflucan nog maximaal dertig dagen gebruikt worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (10 mg/ml poeder voor orale suspensie – 60 ml en 175 ml flessen)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 10 mg/ml poeder voor orale suspensie
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 10 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sacharose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.
1 fles – 35 ml suspensie na reconstitutie.
1 fles – 100 ml suspensie na reconstitutie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik na reconstitutie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Alle overblijvende suspensie moet 28 dagen na reconstitutie afgevoerd worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder voor orale suspensie (60 ml fles): Bewaren beneden 25°C.
Poeder voor orale suspensie (175 ml fles): Bewaren beneden 25°C.
De fles goed gesloten bewaren.

Gereconstitueerde suspensie: Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 10 mg/ml
[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLESETIKET (10 mg/ml poeder voor orale suspensie – 60 ml en 175 ml flessen)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 10 mg/ml poeder voor orale suspensie
[Zie Bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 10 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sacharose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.
1 fles – 35 ml suspensie na reconstitutie.
1 fles – 100 ml suspensie na reconstitutie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik na reconstitutie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Alle overblijvende suspensie moet 28 dagen na reconstitutie afgevoerd worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder voor orale suspensie (60 ml fles): Bewaren beneden 25°C.
Poeder voor orale suspensie (175 ml fles): Bewaren beneden 25°C.
De fles goed gesloten bewaren.

Gereconstitueerde suspensie: Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (40 mg/ml poeder voor orale suspensie – 60 ml fles)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg/ml poeder voor orale suspensie
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 40 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sacharose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.
1 fles – 35 ml suspensie na reconstitutie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik na reconstitutie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Alle overblijvende suspensie moet 28 dagen na reconstitutie afgevoerd worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Poeder voor orale suspensie: Bewaren beneden 25°C.

De fles goed gesloten bewaren.

Gereconstitueerde suspensie: Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage 1 – Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg/ml

[Nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLESETIKET (40 mg/ml poeder voor orale suspensie – 60 ml fles)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg/ml poeder voor orale suspensie
[Zie bijlage 1 – Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 ml gereconstitueerde suspensie bevat 40 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook sacharose.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.
1 fles – 35 ml suspensie na reconstitutie.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik na reconstitutie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP
Alle overblijvende suspensie moet 28 dagen na reconstitutie afgevoerd worden.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

(Poeder voor orale suspensie) Bewaren beneden 25°C.

De fles goed gesloten bewaren.

Gereconstitueerde suspensie: Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie bijlage 1 – Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenverpakking (IV 30, 50, 100 of 250 ml glazen injectieflacons, 100 en 200 ml PVC zakken)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 2 mg/ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke ml bevat 2 mg fluconazol.

Elke 25 ml oplossing voor infusie bevat 50 mg fluconazol.
Elke 50 ml oplossing voor infusie bevat 100 mg fluconazol.
Elke 100 ml oplossing voor infusie bevat 200 mg fluconazol.
Elke 200 ml oplossing voor infusie bevat 400 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, water voor injecties en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon – 25 ml oplossing
1 injectieflacon – 50 ml oplossing
1 injectieflacon – 100 ml oplossing
1 injectieflacon – 200 ml oplossing
5, 10, 20 PVC zakken – 100 ml oplossing
5, 10, 20 PVC zakken – 200 ml oplossing

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

(Glazen injectieflacons) Niet in de vriezer bewaren.

(PVC zakken) Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE ONMIDDELLIJKE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET (IV 50, 100 of 250 ml glazen injectieflacons, 100 en 200 ml PVC zakken)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 2 mg/ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Fluconazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke ml bevat 2 mg fluconazol.

Elke 50 ml oplossing voor infusie bevat 100 mg fluconazol.
Elke 100 ml oplossing voor infusie bevat 200 mg fluconazol.
Elke 200 ml oplossing voor infusie bevat 400 mg fluconazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, water voor injecties en natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon – 50 ml oplossing
1 injectieflacon – 100 ml oplossing
1 injectieflacon – 200 ml oplossing

1 PVC zak – 100 ml oplossing
1 PVC zak – 200 ml oplossing

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

(Glazen injectieflacons) Niet in de vriezer bewaren.

(PVC zakken) Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage 1 - Nationaal te implementeren]

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

<[nationaal te implementeren]>

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[Nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**

ETIKET (IV - 30 ml glazen injectieflacon)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 2 mg/ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Fluconazol

Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

25 ml oplossing

6. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fluconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Diflucan behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. De werkzame stof is fluconazol.

Diflucan wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen bij volwassenen. De meest voorkomende oorzaak van schimmelinfecties is een gist, *Candida* genoemd.

Uw arts kan u dit geneesmiddel geven om genitale candidiasis – infectie van de vagina of penis – te behandelen.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor andere geneesmiddelen die u heeft genomen om schimmelinfecties te behandelen, of voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6. De symptomen kunnen onder andere zijn: jeuk, roodheid van de huid of moeite met ademen.
- U neemt astemizol, terfenadine (antihistaminica tegen allergieën).
- U neemt cisapride (gebruikt bij maagklachten).
- U neemt pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen).
- U neemt kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag).
- U neemt erytromycine (een antibioticum voor infecties).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Licht uw arts in de volgende gevallen in:

- Als u lever- of nierproblemen heeft.
- Als u hartaandoeningen heeft, waaronder hartritmestoornissen.
- Als u abnormale kalium-, calcium- of magnesiumgehalten in uw bloed heeft.
- Als u ernstige huidreacties ontwikkelt (jeuk, rood worden van de huid of problemen met de

ademhaling).

Kinderen

Hoewel dit geneesmiddel voor volwassenen is bestemd, kan het bij adolescenten (in de leeftijd van 12 tot 17 jaar) gebruikt worden wanneer de behandeling noodzakelijk is en er geen geschikt alternatief bestaat. Het moet op dezelfde wijze als bij volwassenen ingenomen worden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Diflucan nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Licht uw arts **onmiddellijk** in als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt: astemizol, terfenadine (een antihistaminicum voor de behandeling van allergieën), cisapride (gebruikt bij maagproblemen), pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen), kinidine (gebruikt voor de behandeling van hartritmestoornissen) of erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties), want deze geneesmiddelen mogen niet met Diflucan worden ingenomen (zie rubriek: 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?')

Bij sommige geneesmiddelen kan een interactie met Diflucan optreden. Licht uw arts in als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- rifampicine of rifabutine (antibiotica tegen infecties)
- alfentanil, fentanyl (gebruikt als anestheticum)
- amitriptyline, nortriptyline (gebruikt als antidepressivum)
- amfotericine B, voriconazol (antischimmelmiddel)
- bloedverdunders ter voorkoming van bloedstolsels (warfarine of soortgelijke geneesmiddelen)
- benzodiazepinen (midazolam, triazolam of soortgelijke geneesmiddelen) om u te helpen slapen of tegen angst
- carbamazepine, fenytoïne (gebruikt bij toevallen)
- nifedipine, isradipine, amlodipine, felodipine en losartan (bij hypertensie: hoge bloeddruk)
- ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus (ter voorkoming van afstoting bij transplantaties)
- cyclofosfamide, vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt bij de behandeling van kanker
- halofantrine (gebruikt bij de behandeling van malaria)
- statinen (atorvastatine, simvastatine en fluvastatine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt voor het verlagen van hoge cholesterolgehalten
- methadon (gebruikt bij pijnbestrijding)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID]);
- middelen om zwangerschap te voorkomen die via de mond worden ingenomen (orale anticonceptiva)
- prednison (steroïd)
- zidovudine, ook wel AZT genoemd; saquinavir (gebruikt bij hiv-geïnfecteerde patiënten)
- geneesmiddelen voor diabetes, zoals chloorpropamide, glibenclamide, glipizide of tolbutamide
- theofylline (gebruikt bij de behandeling van astma)
- vitamine A (voedingssupplement)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of

apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. Neem Diflucan niet in terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft, tenzij uw arts zegt dat u dat moet doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines dient er rekening mee te worden gehouden dat er duizeligheid of toevallen op kunnen treden.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat een kleine hoeveelheid lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Slik de capsule heel door met een glas water.

Gebruik bij volwassenen

150 mg als een éénmalige dosis

Artsen schrijven soms andere doses dan deze voor. Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik bij ouderen

U moet de gebruikelijke dosis voor volwassenen krijgen.

Gebruik bij patiënten met nierproblemen

U moet de gebruikelijke dosis voor volwassenen krijgen.

Hoe snel zal de behandeling resultaat opleveren?

Vaginale infectie

Na een paar dagen moet uw aandoening minder ernstig worden – sommige vrouwen merken na één dag een verbetering.

Maak een nieuwe afspraak met uw arts als uw aandoening na een paar dagen niet over is.

Infectie van de penis

Na een paar dagen moet uw aandoening minder ernstig worden, maar het kan ook tot een week duren. Maak een nieuwe afspraak met uw arts als uw aandoening na een week niet over is.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel capsules tegelijkertijd neemt, kunt u ziek worden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. De symptomen van een eventuele overdosering kunnen zijn: dingen horen, zien, voelen en denken die er niet zijn (hallucinatie en paranoïde gedrag). Behandeling van de symptomen die optreden (met ondersteunende maatregelen en indien nodig een maagspoeling) kan afdoende zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u bent vergeten een dosis in te nemen, moet u dat alsnog doen zodra u eraan denkt. Als het echter alweer bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de dosis die u vergeten bent niet meer in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Diflucan bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele mensen ontwikkelen **allergische reacties**, hoewel ernstige allergische reacties zelden voorkomen. **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u een van de volgende symptomen krijgt:

- plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen of druk op de borst
- gezwollen oogleden, gezicht of lippen
- jeuk over het hele lichaam, roodheid van de huid of jeukende rode vlekken
- huiduitslag
- ernstige reacties van de huid zoals huiduitslag met blaarvorming (dit kan voorkomen in de mond en op de tong).

Diflucan kan uw lever aantasten. De verschijnselen van leverproblemen zijn onder meer:

- vermoeidheid
- gebrek aan eetlust
- braken
- geel worden van uw huid of uw oogwit (geelzucht)

Als zich een van deze verschijnselen voordoet, stop dan met het innemen van Diflucan en **vertel het onmiddellijk aan uw arts**.

Andere bijwerkingen:

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- hoofdpijn
- maagklachten, diarree, misselijkheid, braken
- verhoogde waarden van bloeduitslagen bij leverfunctieonderzoek
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- verminderde hoeveelheid rode bloedcellen, wat een bleke huid en zwakte of kortademigheid tot gevolg kan hebben
- verminderde eetlust
- slaperigheid, zich slaperig voelen
- toeval, duizeligheid, draaierig gevoel, tintelingen, prikkelingen of doof gevoel, smaakveranderingen
- obstipatie, moeilijke spijsvertering, winderigheid, droge mond
- spierpijn
- leverschade en gele verkleuring van de huid of ogen (geelzucht)
- striemen, blaarvorming (galbulten/netelroos), jeuk, toegenomen transpiratie
- moeheid, algemeen gevoel van malaise, koorts

Zelden voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- te laag aantal witte bloedcellen die helpen beschermen tegen infecties en te laag aantal bloedcellen die helpen bij het stoppen van bloedingen
- rode of paarse verkleuring van de huid, wat veroorzaakt kan worden door een te laag aantal bloedplaatjes, andere veranderingen van bloedcellen
- te weinig kalium in het bloed
- veranderingen in de bloedchemie (hoge cholesterol- of vetgehaltes in het bloed)
- trillen
- afwijkend elektrocardiogram (ECG), veranderde hartslag of ander hartritme
- leverfalen
- allergische reacties (soms ernstig), waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaarvorming, vervelling van de huid, ernstige reacties van de huid, gezwollen lippen of gezicht
- haaruitval

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Diflucan niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fluconazol.
- Iedere harde capsule bevat 150 mg fluconazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Inhoud van de capsules: lactosemonohydraat, maïszetmeel, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat en natriumlaurylsulfaat

Samenstelling van het omhulsel van de capsules: gelatine, titaandioxide (E171) en Patentblauw V (E131)

Drukinkt: schellak (glazuur), zwart ijzeroxide, N-butylalcohol, gedehydrateerde alcohol, gezuiverd water, propyleenglycol, industrieel gemethyleerde alcohol, isopropylalcohol, sterke ammoniakoplossing, kaliumhydroxide

Hoe ziet Diflucan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Diflucan harde capsules van 150 mg hebben een turquoiseblauwe onderste helft en een turquoiseblauwe bovenste helft. Zij dragen de opdruk “Pfizer” en “FLU-150” in zwarte inkt.
- Diflucan is beschikbaar in een blisterverpakking met 1 capsule.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

[Nationaal te implementeren]

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 50 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 100 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 150 mg harde capsules
Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 200 mg harde capsules

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
fluconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Diflucan behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. De werkzame stof is fluconazol.

Diflucan wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen en kan ook gebruikt worden om te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt. De vaakst voorkomende oorzaak van schimmelinfecties is een gist, *Candida* genoemd.

Volwassenen

Uw arts kan u dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;
- Coccidioïdomycose – een aandoening van de longen en de luchtwegen;
- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen
- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers
- Genitale candidiasis – infectie van de vagina of penis
- Huidinfecties – bijv. voetschimmel, ringworm, huidschimmel van benen/liezen, nagelinfectie

U kunt Diflucan ook krijgen om:

- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt
- te voorkomen dat slijmvliescandidiasis (mondspruw) weer terugkomt
- de terugkeer van vaginale schimmelinfecties te verminderen
- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt);

Kinderen en adolescenten (0 tot 17 jaar)

De arts van uw kind kan hem/haar dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel;

- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen.
- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;

Uw kind kan Diflucan ook krijgen om

- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt).
- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor andere geneesmiddelen die u heeft genomen om schimmelinfecties te behandelen, of voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6. De symptomen kunnen onder andere zijn: jeuk, roodheid van de huid en moeite met ademen.
- U of uw kind neemt astemizol, terfenadine (antihistaminica tegen allergieën).
- U of uw kind neemt cisapride (gebruikt bij maagklachten).
- U of uw kind neemt pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen).
- U of uw kind neemt kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag).
- U of uw kind neemt erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Licht uw arts in de volgende gevallen in:

- Als u of uw kind lever- of nierproblemen heeft
- Als u of uw kind hartaandoeningen heeft, waaronder hartritmestoornissen
- Als u of uw kind abnormale kalium-, calcium- of magnesiumgehalten in uw of zijn/haar bloed heeft
- Als u of uw kind ernstige huidreacties ontwikkelt (jeuk, rood worden van de huid of problemen met de ademhaling).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Diflucan nog andere geneesmiddelen, of heeft u of hij/zij dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts, de arts die uw kind behandelt of uw apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u of uw kind geen voorschrift voor nodig heeft.

Licht uw arts of de arts van uw kind **onmiddellijk** in als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen inneemt: astemizol, terfenadine (een antihistaminicum voor de behandeling van allergieën), cisapride (gebruikt bij maagproblemen), pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen), kinidine (gebruikt voor de behandeling van hartritmestoornissen) of erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties), want deze geneesmiddelen mogen niet met Diflucan worden ingenomen (zie rubriek: ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’)

Bij sommige geneesmiddelen kan een interactie met Diflucan optreden. Licht uw arts of de arts van uw kind in als u of uw kind één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- rifampicine of rifabutine (antibiotica tegen infecties)
- alfentanil, fentanyl (gebruikt als anestheticum)
- amitriptyline, nortriptyline (gebruikt als antidepressivum)
- amfotericine B, voriconazol (antischimmelmiddel)
- bloedverdunders ter voorkoming van bloedstolsels (warfarine of soortgelijke geneesmiddelen)

- benzodiazepinen (midazolam, triazolam of soortgelijke geneesmiddelen) om u te helpen slapen of tegen angst
- carbamazepine, fenytoïne (gebruikt bij toevallen)
- nifedipine, isradipine, amlodipine, felodipine en losartan (bij hypertensie: hoge bloeddruk)
- ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus (ter voorkoming van afstoting bij transplantaties)
- cyclofosfamide, vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt bij de behandeling van kanker
- halofantrine (gebruikt bij de behandeling van malaria)
- statinen (atorvastatine, simvastatine en fluvastatine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt voor het verlagen van hoge cholesterolgehaltes
- methadon (gebruikt bij pijnbestrijding)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID])
- middelen om zwangerschap te voorkomen die via de mond worden ingenomen (orale anticonceptiva)
- prednison (steroïd)
- zidovudine, ook wel AZT genoemd; saquinavir (gebruikt bij hiv-geïnfecteerde patiënten)
- geneesmiddelen voor diabetes, zoals chloorpropamide, glibenclamide, glipizide of tolbutamide
- theofylline (gebruikt bij de behandeling van astma)
- vitamine A (voedingssupplement)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. Neem Diflucan niet in terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft, tenzij uw arts zegt dat u dat moet doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines dient er rekening mee te worden gehouden dat er duizeligheid of toevallen op kunnen treden.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat een kleine hoeveelheid lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Slik de capsule heel door met een glas water. U kunt uw capsules het beste iedere dag op hetzelfde tijdstip innemen.

De gebruikelijke doseringen voor dit geneesmiddel bij verschillende infecties staan hieronder:

Gebruik bij volwassenen

Aandoening	Dosering
Ter behandeling van cryptokokkenmeningitis	400 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 6 tot 8 weken, of langer indien nodig. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg
Om te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis terugkomt	eenmaal daags 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van coccidioïdomycose	eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 11 maanden tot maximaal 24 maanden of indien nodig langer. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg
Ter behandeling van inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	800 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 400 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliesinfecties in de mond, keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers	200 mg tot 400 mg op de eerste dag, vervolgens 100 mg tot 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliescandidiasis (mondspruw) – dosis hangt af van de plaats van infectie	eenmaal daags 50 tot 400 mg gedurende 7 tot 30 dagen totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Om te voorkomen dat slijmvliesinfecties in de mond of keel terugkomen	eenmaal daags 100 tot 200 mg, of 3 keer per week 200 mg, zolang u risico op infectie loopt
Ter behandeling van genitale candidiasis	150 mg als enkelvoudige dosis
Om de terugkeer van vaginale schimmelinfecties te verminderen	150 mg iedere derde dag met een totaal van 3 doses (dag 1, 4 en 7) en vervolgens eenmaal per week gedurende 6 maanden zolang u risico op infectie loopt
Ter behandeling van schimmelinfecties van de huid en nagels	afhankelijk van de plaats van de infectie eenmaal daags 50 mg, eenmaal per week 150 mg, eenmaal per week 300 tot 400 mg gedurende 1 tot 4 weken (tot 6 weken bij voetschimmel; bij nagelinfectie duurt de behandeling totdat de geïnfecteerde nagel vervangen is)
Om te voorkomen dat u een <i>Candida</i> -infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt)	eenmaal daags 200 tot 400 mg zolang u risico op infectie loopt

Gebruik bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar

Houd de dosering aan die door uw arts is voorgeschreven (dosering voor volwassenen of dosering voor kinderen).

Gebruik bij kinderen tot en met de leeftijd van 11 jaar

De maximale dosis voor kinderen bedraagt 400 mg per dag.

De dosis zal vastgesteld worden op basis van het gewicht van het kind in kilogrammen.

Aandoening	Dagelijkse dosis
Slijmvliescandidiasis (mondspruw) en keelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i> – dosis en duur hangen af van de ernst en plaats van infectie	3 mg/kg lichaamsgewicht (op de eerste dag kan 6 mg/kg lichaamsgewicht gegeven worden)
Cryptokokkenmeningitis of inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	6 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht
Om te voorkomen dat kinderen een <i>Candida</i> -infectie oplopen (als hun afweersysteem niet goed werkt)	3 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht

Gebruik bij kinderen van 0 tot 4 weken oud

Gebruik bij kinderen van 3 tot 4 weken oud:

Dezelfde dosis als hierboven, maar dan eenmaal per 2 dagen toegediend. De maximale dosering is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 48 uur.

Gebruik bij kinderen jonger dan 2 weken:

Dezelfde dosis als hierboven, maar dan eenmaal per 3 dagen toegediend. De maximale dosering is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 72 uur.

Artsen schrijven soms andere doses dan deze voor. Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik bij ouderen

U moet de gebruikelijke dosis voor volwassenen krijgen, tenzij u nierproblemen heeft.

Gebruik bij patiënten met nierproblemen

Uw arts kan uw dosis aanpassen, afhankelijk van uw nierfunctie.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel capsules tegelijkertijd neemt, kunt u ziek worden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. De symptomen van een mogelijke overdosering kunnen zijn: dingen horen, zien, voelen en denken die er niet zijn (hallucinaties en paranoïde gedrag). Behandeling van de symptomen die optreden (met ondersteunende maatregelen en indien nodig een maagspoeling) kan afdoende zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u bent vergeten een dosis in te nemen, moet u dat alsnog doen zodra u eraan denkt. Als het echter alweer bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de dosis die u vergeten bent niet meer in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Diflucan bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele mensen ontwikkelen **allergische reacties**, hoewel ernstige allergische reacties zelden voorkomen. **Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u een van de volgende symptomen krijgt:

- plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen of druk op de borst
- gezwollen oogleden, gezicht of lippen
- jeuk over het hele lichaam, roodheid van de huid of jeukende rode vlekken
- huiduitslag
- ernstige reacties van de huid zoals huiduitslag met blaarvorming (dit kan voorkomen in de mond en op de tong)

Diflucan kan uw lever aantasten. De verschijnselen van leverproblemen zijn onder meer:

- vermoeidheid
- gebrek aan eetlust
- braken
- geel worden van uw huid of uw oogwit (geelzucht)

Als zich een van deze verschijnselen voordoet, stop dan met het innemen van Diflucan en **vertel het onmiddellijk aan uw arts**.

Andere bijwerkingen:

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- hoofdpijn
- maagklachten, diarree, misselijkheid, braken
- verhoogde waarden van bloedsuikers bij leverfunctieonderzoek
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- verminderde hoeveelheid rode bloedcellen, wat een bleke huid en zwakte of kortademigheid tot gevolg kan hebben
- verminderde eetlust
- slapeloosheid, zich slaperig voelen
- toeval, duizeligheid, draaierig gevoel, tintelingen, prikkelingen of doof gevoel, smaakveranderingen
- obstipatie, moeilijke spijsvertering, winderigheid, droge mond
- spierpijn
- leverschade en gele verkleuring van de huid of ogen (geelzucht)
- striemen, blaarvorming (galbulten/netelroos), jeuk, toegenomen transpiratie
- moeheid, algemeen gevoel van malaise, koorts

Zelden voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- te laag aantal witte bloedcellen die helpen beschermen tegen infecties en te laag aantal bloedcellen die helpen bij het stoppen van bloedingen
- rode of paarse verkleuring van de huid, wat veroorzaakt kan worden door een te laag aantal bloedplaatjes, andere veranderingen van de bloedcellen
- veranderingen in de bloedchemie (hoge cholesterol- of vetgehaltes in het bloed)
- te weinig kalium in het bloed
- trillen
- afwijkend elektrocardiogram (ECG), veranderde hartslag of ander hartritme
- leverfalen
- allergische reacties (soms ernstig), waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaarvorming, vervelling van de huid, ernstige reacties van de huid, gezwollen lippen of gezicht
- haaruitval

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Diflucan niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fluconazol.
- Iedere harde capsule bevat 50 mg, 100 mg, 150 mg of 200 mg fluconazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

Inhoud van de capsules: lactosemonohydraat, maïszetmeel, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat en natriumlaurylsulfaat.

Samenstelling van het omhulsel van de capsules:

Harde capsules 50 mg: gelatine, titaandioxide (E171) en Patentblauw V (E131)

Harde capsules 100 mg: gelatine, titaandioxide (E171), erythrosine (E127) en Patentblauw V (E131)

Harde capsules 150 mg: gelatine, titaandioxide (E171) en Patentblauw V (E131)

Harde capsules 200 mg: gelatine, titaandioxide (E171), erythrosine (E127) en indigokarmijn (E132)

Drukinkt: schellak (glazuur), zwart ijzeroxide, N-butylalcohol, gedehydroeerde alcohol, gezuiverd water, propyleenglycol, industrieel gemethyleerde alcohol, isopropylalcohol, sterke ammoniakoplossing, kaliumhydroxide

Hoe zien Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg harde capsules eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Diflucan harde capsules van 50 mg hebben een witte onderste helft met een turquoiseblauwe bovenste helft. Zij dragen de opdruk "Pfizer" en de code "FLU-50" in zwarte inkt.
- Diflucan harde capsules van 100 mg hebben een witte onderste helft en een blauwe bovenste helft. Zij dragen de opdruk "Pfizer" en de code "FLU-100" in zwarte inkt.
- Diflucan harde capsules van 150 mg hebben een turquoiseblauwe onderste helft en een turquoiseblauwe bovenste helft. Zij dragen de opdruk "Pfizer" en de code "FLU-150" in zwarte inkt.
- Diflucan harde capsules van 200 mg hebben een witte onderste helft en een paarse bovenste helft. Zij dragen de opdruk "Pfizer" en de code "FLU-200" in zwarte inkt.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg en 200 mg is beschikbaar in verpakkingen van 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 of 500 harde capsules. Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in.

[Nationaal te implementeren]

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 5 mg/ml drank

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fluconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Diflucan behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. De werkzame stof is fluconazol.

Diflucan wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen en kan ook gebruikt worden om te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt. De meest voorkomende oorzaak van schimmelinfecties is een gist, *Candida* genoemd.

Volwassenen

Uw arts kan u dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;
- Coccidioïdomycose – een aandoening van de longen en de luchtwegen;
- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen
- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers
- Genitale candidiasis – infectie van de vagina of penis
- Huidinfecties – bijv. voetschimmel, ringworm, huidschimmel van benen/liezen, nagelinfectie

U kunt Diflucan ook krijgen om:

- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt
- te voorkomen dat slijmvliescandidiasis (mondspruw) weer terugkomt
- de terugkeer van vaginale schimmelinfecties te verminderen
- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt);

Kinderen en adolescenten (0 tot 17 jaar)

De arts van uw kind kan hem/haar dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel;
- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen.
- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;

Uw kind kan Diflucan ook krijgen om

- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt).
- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor andere geneesmiddelen die u heeft genomen om schimmelinfecties te behandelen, of voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6. De symptomen kunnen onder andere zijn: jeuk, roodheid van de huid of moeite met ademen.
- U of uw kind neemt astemizol, terfenadine (antihistaminica tegen allergieën).
- U of uw kind neemt cisapride (gebruikt bij maagklachten).
- U of uw kind neemt pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen).
- U of uw kind neemt kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag).
- U of uw kind neemt erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Licht uw arts in de volgende gevallen in:

- Als u of uw kind lever- of nierproblemen heeft;
- Als u of uw kind hartaandoeningen heeft, waaronder hartritmestoornissen;
- Als u of uw kind abnormale kalium-, calcium- of magnesiumgehalten in uw bloed heeft.
- Als u of uw kind ernstige huidreacties ontwikkelt (jeuk, rood worden van de huid of problemen met de ademhaling).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Diflucan nog andere geneesmiddelen, of heeft u of hij/zij dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan aan uw arts of de arts van uw kind of uw apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u of uw kind geen voorschrift voor nodig heeft.

Licht uw arts of de arts van uw kind **onmiddellijk** in als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen inneemt: astemizol, terfenadine (een antihistaminicum voor de behandeling van allergieën), cisapride (gebruikt bij maagproblemen), pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen), kinidine (gebruikt voor de behandeling van hartritmestoornissen) of erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties), want deze geneesmiddelen mogen niet met Diflucan worden ingenomen (zie rubriek: 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?')

Bij sommige geneesmiddelen kan een interactie met Diflucan optreden. Licht uw arts of de arts van uw kind in als u of uw kind één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- rifampicine of rifabutine (antibiotica tegen infecties)
- alfentanil, fentanyl (gebruikt als anestheticum)
- amitriptyline, nortriptyline (gebruikt als antidepressivum)
- amfotericine B, voriconazol (antischimmelmiddel)
- bloedverdunners ter voorkoming van bloedstolsels (warfarine of soortgelijke geneesmiddelen)
- benzodiazepinen (midazolam, triazolam of soortgelijke geneesmiddelen) die gebruikt worden om u te helpen slapen of tegen angst
- carbamazepine, fenytoïne (gebruikt bij toevallen)
- nifedipine, isradipine, amlodipine, felodipine en losartan (bij hypertensie: hoge bloeddruk)
- ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus (ter voorkoming van afstoting bij transplantaties)

- cyclofosfamide, vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt bij de behandeling van kanker
- halofantrine (gebruikt bij de behandeling van malaria)
- statinen (atorvastatine, simvastatine en fluvastatine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt voor het verlagen van hoge cholesterolgehalten
- methadon (gebruikt bij pijnbestrijding)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID])
- middelen om zwangerschap te voorkomen die via de mond worden ingenomen (orale anticonceptiva)
- prednison (steroïde)
- zidovudine, ook wel AZT genoemd; saquinavir (gebruikt bij hiv-geïnfecteerde patiënten)
- geneesmiddelen voor diabetes, zoals chloorpropamide, glibenclamide, glipizide of tolbutamide
- theofylline (gebruikt bij de behandeling van astma)
- vitamine A (voedingssupplement)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. Neem Diflucan niet in terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft, tenzij uw arts zegt dat u dat moet doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines dient er rekening mee te worden gehouden dat er duizeligheid of toevallen op kunnen treden.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Diflucan bevat sacharose (suiker).

- Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.
- Doseringen van 10 ml bevatten 1,3 g suiker. Hiermee dient rekening te worden gehouden als u diabetes heeft.
- Kan schadelijk zijn voor het gebit wanneer het langer dan 2 weken gebruikt wordt.

Diflucan bevat ook glycerol. Glycerol kan hoofdpijn, gevoelige maag en diarree veroorzaken.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke doseringen voor dit geneesmiddel bij verschillende infecties staan hieronder:

U kunt uw geneesmiddel het beste iedere dag op hetzelfde tijdstip innemen.

Gebruik bij volwassenen

Aandoening	Dosering
Ter behandeling van cryptokokkenmeningitis	400 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 6 tot 8 weken, of langer indien nodig. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg

Om te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis terugkomt	eenmaal daags 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van coccidioïdomycose.	eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 11 maanden tot maximaal 24 maanden of indien nodig langer. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg
Ter behandeling van inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	800 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 400 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliesinfecties in de mond of keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers	200 mg tot 400 mg op de eerste dag, vervolgens 100 mg tot 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliescandidiasis (mondspruw) – dosering hangt af van de plaats van infectie	eenmaal daags 50 tot 400 mg gedurende 7 tot 30 dagen totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Om te voorkomen dat slijmvliesinfecties in de mond of keel terugkomen	eenmaal daags 100 tot 200 mg, of 3 keer per week 200 mg, zolang u risico op infectie loopt
Ter behandeling van genitale candidiasis	150 mg als enkelvoudige dosis
Om de terugkeer van vaginale schimmelinfecties te verminderen	150 mg iedere derde dag met een totaal van 3 doses (dag 1, 4 en 7) en vervolgens eenmaal per week gedurende 6 maanden zolang u risico op infectie loopt
Ter behandeling van schimmelinfecties van de huid en nagels	afhankelijk van de plaats van de infectie eenmaal daags 50 mg, eenmaal per week 150 mg, eenmaal per week 300 tot 400 mg gedurende 1 tot 4 weken (tot 6 weken bij voetschimmel; bij nagelinfectie duurt de behandeling totdat de geïnfecteerde nagel vervangen is)
Om te voorkomen dat u een <i>Candida</i> -infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt)	eenmaal daags 200 tot 400 mg zolang u risico op infectie loopt

Gebruik bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar

Houd de dosering aan die door uw arts is voorgeschreven (dosering voor volwassenen of dosering voor kinderen).

Gebruik bij kinderen tot en met 11 jaar

De maximale dosering voor kinderen bedraagt eenmaal daags 400 mg.

De dosis zal vastgesteld worden op basis van het gewicht van het kind in kilogrammen.

Aandoening	Dagelijkse dosis
Slijmvliescandidiasis (mondspruw) en keelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i> – dosis en duur hangen af van de ernst en plaats van infectie	3 mg/kg lichaamsgewicht (op de eerste dag kan 6 mg/kg lichaamsgewicht gegeven worden)
Cryptokokkenmeningitis of inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	6 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht
Om te voorkomen dat kinderen een <i>Candida</i> -infectie oplopen (als hun afweersysteem niet goed werkt)	3 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht

Gebruik bij kinderen van 0 tot 4 weken oud

Gebruik bij kinderen van 3 tot 4 weken oud:

dezelfde dosering als hierboven, maar dan eenmaal per 2 dagen toegediend. De maximale dosis is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 48 uur.

Gebruik bij kinderen jonger dan 2 weken:

Dezelfde dosering als hierboven, maar dan eenmaal per 3 dagen toegediend. De maximale dosis is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 72 uur.

Artsen schrijven soms andere doses dan deze voor. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik bij ouderen

U moet de gebruikelijke dosering voor volwassenen krijgen, tenzij u nierproblemen heeft.

Gebruik bij patiënten met nierproblemen

Uw arts kan uw dosering aanpassen, afhankelijk van uw nierfunctie.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Diflucan neemt, kunt u ziek worden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. De symptomen van een mogelijke overdosering kunnen zijn: dingen horen, zien, voelen en denken die er niet zijn (hallucinatie en paranoïde gedrag). Behandeling van de symptomen die optreden (met ondersteunende maatregelen en indien nodig een maagspoeling) kan afdoende zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u bent vergeten een dosis in te nemen, moet u dat alsnog doen zodra u eraan denkt. Als het echter alweer bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de dosis die u vergeten bent niet meer in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Diflucan bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele mensen ontwikkelen **allergische reacties**, hoewel ernstige allergische reacties zelden voorkomen.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende symptomen krijgt:

- plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen of druk op de borst
- gezwollen oogleden, gezicht of lippen
- jeuk over het hele lichaam, roodheid van de huid of jeukende rode vlekken
- huiduitslag
- ernstige reacties van de huid zoals huiduitslag met blaarvorming (dit kan voorkomen in de mond en op de tong)

Diflucan kan uw lever aantasten. De verschijnselen van leverproblemen zijn onder meer:

- vermoeidheid
- gebrek aan eetlust
- braken
- geel worden van uw huid of uw oogwit (geelzucht)

Als zich een van deze verschijnselen voordoet, stop dan met het innemen van Diflucan en **vertel het onmiddellijk aan uw arts**.

Andere bijwerkingen:

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- hoofdpijn
- maagklachten, diarree, misselijkheid, braken
- verhoogde waarden van bloeduitslagen bij leverfunctieonderzoek
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- verminderde hoeveelheid rode bloedcellen, wat een bleke huid en zwakte of kortademigheid tot gevolg kan hebben
- verminderde eetlust
- slapeloosheid, zich slaperig voelen
- toeval, duizeligheid, draaierig gevoel, tintelingen, prikkelingen of doof gevoel, smaakveranderingen
- obstipatie, moeilijke spijsvertering, winderigheid, droge mond
- spierpijn
- leverschade en gele verkleuring van de huid of ogen (geelzucht)
- striemen, blaarvorming (galbulten/netelroos), jeuk, toegenomen transpiratie
- moeheid, algemeen gevoel van malaise, koorts

Zelden voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- te laag aantal witte bloedcellen die helpen beschermen tegen infecties en te laag aantal bloedcellen die helpen bij het stoppen van bloedingen
- rode of paarse verkleuring van de huid, wat veroorzaakt kan worden door een te laag aantal bloedplaatjes, andere veranderingen van bloedcellen
- veranderingen in de bloedchemie (hoge cholesterol- of vetgehaltes in het bloed)
- te weinig kalium in het bloed
- trillen
- afwijkend elektrocardiogram (ECG), veranderde hartslag of ander hartritme
- leverfalen
- allergische reacties (soms ernstig), waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaarvorming, vervelling van de huid, ernstige reacties van de huid, gezwollen lippen of gezicht
- haaruitval

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Diflucan niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Zodra de fles is geopend kan Diflucan nog maximaal dertig dagen gebruikt worden.
- Gebruik het middel niet wanneer u verschijnselen van bederf bemerkt zoals ongebruikelijke geur, productverkleuring, zichtbare partikels of kristallisatie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fluconazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sacharose, glycerol 85%, gezuiverd water, citroenzuurmonohydraat, natriumcitraat en kersenaroma (vloeibaar)

Hoe ziet Diflucan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Diflucan is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een grotere viscositeit dan water en wordt geleverd in een 750 mg fluconazol bevattende amberkleurige glazen fles met aluminium schroefdop. Verpakkingsgrootte: 150 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://ema.europa.eu>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 10 mg/ml poeder voor orale suspensie

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 40 mg/ml poeder voor orale suspensie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fluconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Diflucan behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. De werkzame stof is fluconazol.

Diflucan wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen en kan ook gebruikt worden om te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt. De meest voorkomende oorzaak van schimmelinfecties is een gist, *Candida* genoemd.

Volwassenen

Uw arts kan u dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;
- Coccidioïdomycose – een aandoening van de longen en de luchtwegen;
- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen
- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers
- Genitale candidiasis – infectie van de vagina of penis
- Huidinfecties – bijv. voetschimmel, ringworm, huidschimmel van benen/liezen, nagelinfectie

U kunt Diflucan ook krijgen om:

- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt
- te voorkomen dat slijmvliescandidiasis (mondspruw) weer terugkomt
- de terugkeer van vaginale schimmelinfecties te verminderen
- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt);

Kinderen en adolescenten (0 tot 17 jaar)

De arts van uw kind kan hem/haar dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel;

- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen.
- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;

Uw kind kan Diflucan ook krijgen om

- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt).
- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of kind is allergisch voor andere geneesmiddelen die u of uw kind heeft genomen om schimmelinfecties te behandelen, of voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6. De symptomen kunnen onder andere zijn: jeuk, roodheid van de huid of moeite met ademen.
- U of uw kind neemt astemizol, terfenadine (antihistaminica tegen allergieën).
- U of uw kind neemt cisapride (gebruikt bij maagklachten).
- U of uw kind neemt pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen).
- U of uw kind neemt kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag).
- U of uw kind neemt erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Licht uw arts in de volgende gevallen in:

- Als u of uw kind lever- of nierproblemen heeft;
- Als u of uw kind hartaandoeningen heeft, waaronder hartritmestoornissen;
- Als u of uw kind abnormale kalium-, calcium- of magnesiumgehalten in uw bloed heeft;
- Als u of uw kind ernstige huidreacties ontwikkelt (jeuk, rood worden van de huid of problemen met de ademhaling).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Diflucan nog andere geneesmiddelen, of heeft u of hij/zij dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts, de arts van uw kind of uw apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u of uw kind geen voorschrift voor nodig heeft.

Licht uw arts of de arts van uw kind **onmiddellijk** in als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen inneemt: astemizol, terfenadine (een antihistaminicum voor de behandeling van allergieën), cisapride (gebruikt bij maagproblemen), pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen), kinidine (gebruikt voor de behandeling van hartritmestoornissen) of erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties), want deze geneesmiddelen mogen niet met Diflucan worden ingenomen (zie rubriek: ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’)

Bij sommige geneesmiddelen kan een interactie met Diflucan optreden. Licht uw arts in als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- rifampicine of rifabutine (antibiotica tegen infecties)
- alfentanil, fentanyl (gebruikt als anestheticum)
- amitriptyline, nortriptyline (gebruikt als antidepressivum)
- amfotericine B, voriconazol (antischimmelmiddel)
- bloedverdunners ter voorkoming van bloedstolsels (warfarine of soortgelijke geneesmiddelen)
- benzodiazepinen (midazolam, triazolam of soortgelijke geneesmiddelen) die gebruikt worden om u te helpen slapen of tegen angst
- carbamazepine, fenytoïne (gebruikt bij toevallen)

- nifedipine, isradipine, amlodipine, felodipine en losartan (bij hypertensie: hoge bloeddruk)
- ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus (ter voorkoming van afstoting bij transplantaties)
- cyclofosfamide, vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt bij de behandeling van kanker
- halofantrine (gebruikt bij de behandeling van malaria)
- statinen (atorvastatine, simvastatine en fluvastatine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt voor het verlagen van hoge cholesterolgehalten
- methadon (gebruikt bij pijnbestrijding)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID])
- middelen om zwangerschap te voorkomen die via de mond worden ingenomen (orale anticonceptiva)
- prednison (steroïde)
- zidovudine, ook wel AZT genoemd; saquinavir (gebruikt bij hiv-geïnfecteerde patiënten)
- geneesmiddelen voor diabetes, zoals chloorpropamide, glibenclamide, glipizide of tolbutamide
- theofylline (gebruikt bij de behandeling van astma)
- vitamine A (voedingssupplement)

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U kunt uw geneesmiddel met of zonder voedsel innemen.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden, bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. Neem Diflucan niet in terwijl u zwanger bent of borstvoeding geeft, tenzij uw arts zegt dat u dat moet doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines dient er rekening mee te worden gehouden dat er duizeligheid of toevallen op kunnen treden.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Diflucan poeder voor orale suspensie bevat sacharose (suiker).

- Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.
- Doseringen van 10 ml bevatten 5,6 g of meer suiker. Hiermee dient rekening te worden gehouden als u diabetes heeft.
- Kan schadelijk zijn voor het gebit wanneer het langer dan 2 weken gebruikt wordt.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U kunt uw geneesmiddel het beste iedere dag op hetzelfde tijdstip innemen.

De gebruikelijke doseringen voor dit geneesmiddel bij verschillende infecties staan hieronder:

Gebruik bij volwassenen

Aandoening	Dosering
Ter behandeling van cryptokokkenmeningitis	400 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 6 tot 8 weken, of langer indien nodig. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg
Om te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis terugkomt	eenmaal daags 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van coccidioïdomycose.	eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 11 maanden tot maximaal 24 maanden of indien nodig langer. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg
Ter behandeling van inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	800 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 400 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliesinfecties in de mond of keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers	200 mg tot 400 mg op de eerste dag, vervolgens 100 mg tot 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliescandidiasis (mondspruw) – dosering hangt af van de plaats van infectie	eenmaal daags 50 tot 400 mg gedurende 7 tot 30 dagen totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Om te voorkomen dat slijmvliesinfecties in de mond en keel terugkomen	eenmaal daags 100 tot 200 mg, of 3 keer per week 200 mg, zolang u risico op infectie loopt
Ter behandeling van genitale candidiasis	150 mg als enkelvoudige dosis
Om de terugkeer van vaginale schimmelinfecties te verminderen	150 mg iedere derde dag met een totaal van 3 doses (dag 1, 4 en 7) en vervolgens eenmaal per week gedurende 6 maanden zolang u risico op infectie loopt
Ter behandeling van schimmelinfecties van de huid en nagels	afhankelijk van de plaats van de infectie eenmaal daags 50 mg, eenmaal per week 150 mg, eenmaal per week 300 tot 400 mg gedurende 1 tot 4 weken (tot 6 weken bij voetschimmel; bij nagelinfectie duurt de behandeling totdat de geïnfecteerde nagel vervangen is)
Om te voorkomen dat u een <i>Candida</i> -infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt)	eenmaal daags 200 tot 400 mg zolang u risico op infectie loopt

Gebruik bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar

Houd de dosering aan die door uw arts is voorgeschreven (dosering voor volwassenen of dosering voor kinderen).

Gebruik bij kinderen tot en met 11 jaar

De maximale dosering voor kinderen bedraagt eenmaal daags 400 mg.

De dosis zal vastgesteld worden op basis van het gewicht van het kind in kilogrammen.

Aandoening	Dagelijkse dosis
Slijmvliescandidiasis (mondspruw) en keelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i> – dosering en duur hangen af van de ernst en plaats van infectie	3 mg/kg lichaamsgewicht (op de eerste dag kan 6 mg/kg lichaamsgewicht gegeven worden)
Cryptokokkenmeningitis of inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	6 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht
Om te voorkomen dat kinderen een <i>Candida</i> -infectie oplopen (als hun afweersysteem niet goed werkt)	3 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht

Gebruik bij kinderen van 0 tot 4 weken oud

Gebruik bij kinderen van 3 tot 4 weken oud:

Dezelfde dosering als hierboven, maar dan eenmaal per 2 dagen toegediend. De maximale dosering is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 48 uur.

Gebruik bij kinderen jonger dan 2 weken:

Dezelfde dosering als hierboven, maar dan eenmaal per 3 dagen toegediend. De maximale dosering is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 72 uur.

Artsen schrijven soms andere doses dan deze voor. Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik bij ouderen

U moet de gebruikelijke dosis voor volwassenen krijgen, tenzij u nierproblemen heeft.

Gebruik bij patiënten met nierproblemen

Uw arts kan uw dosis aanpassen, afhankelijk van uw nierfunctie.

Aanwijzingen voor de bereiding van de suspensie:

Het wordt aanbevolen dat uw apotheker het Diflucan poeder voor orale suspensie bereidt en u dat geeft. Aanwijzingen staan in de rubriek voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

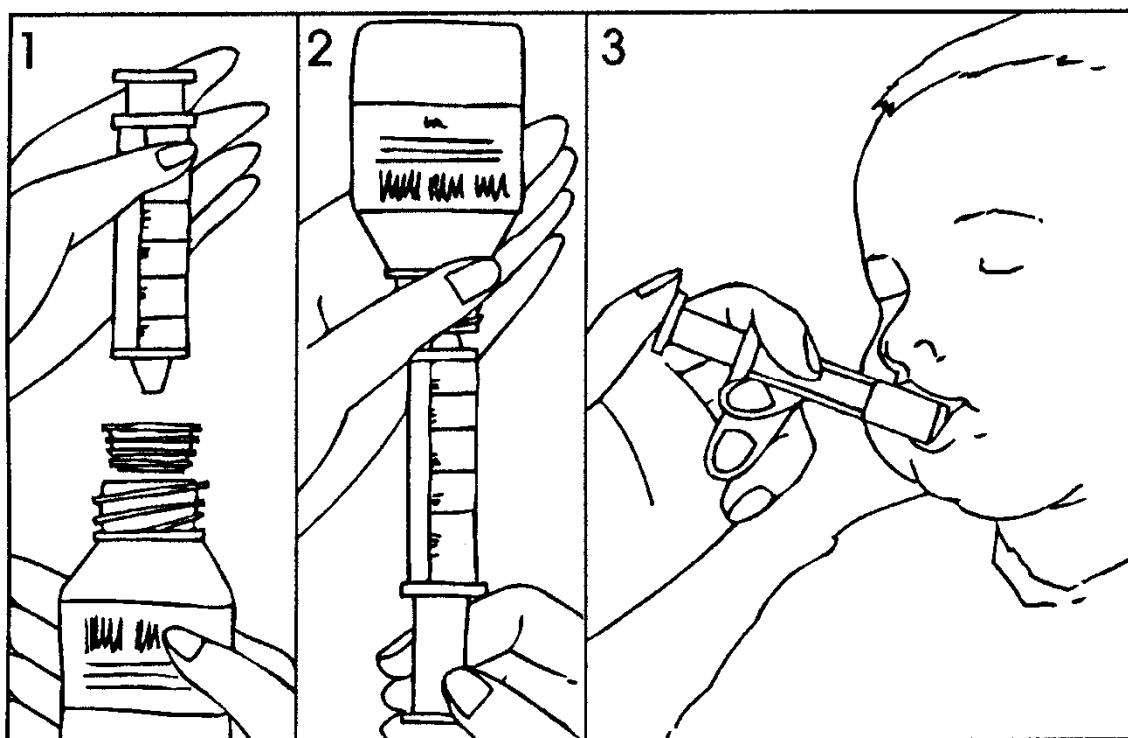
Gebruiksaanwijzingen:

De gesloten fles van de suspensie voor elk gebruik schudden.

Gebruiksaanwijzingen voor de pediatrische spuit: (Alleen van toepassing als het in uw land op de markt wordt gebracht)

De bereide suspensie goed schudden.

1. De fles openmaken (veiligheidsdop);
2. Het opzetstuk van de doseerspuit in de hals van de fles duwen (figuur 1);
3. De fles en de doseerspuit omkeren en de door de arts voorgeschreven hoeveelheid opzuigen (figuur 2). De gradaties op de doseerspuit zijn in ml aangegeven. De maximale dagelijkse dosis voor kinderen is 400 mg (zie rubriek “3. Hoe gebruikt u dit middel?”).
4. De spuit losmaken van de fles;
5. Bij kleine kinderen kan het geneesmiddel rechtstreeks in de mond toegediend worden met behulp van de spuit. Houd het kind gedurende de toediening rechtop. Richt de spuit naar de binnenkant van de wang en spuit de suspensie langzaam in de mond van het kind (figuur 3). Voor grotere kinderen kan de suspensie op een lepel worden gedaan en vervolgens door het kind worden opgedronken;
6. De spuit na gebruik spoelen;
7. De fles sluiten met de veiligheidsdop; het opzetstuk op de hals van de fles laten.



Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Diflucan neemt, kunt u ziek worden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts of de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. De symptomen van een mogelijke overdosering kunnen zijn: dingen horen, zien, voelen en denken die er niet zijn (hallucinatie en paranoïde gedrag). Behandeling van de symptomen die optreden (met ondersteunende maatregelen en indien nodig een maagspoeling) kan afdoende zijn.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u bent vergeten een dosis in te nemen, moet u dat alsnog doen zodra u eraan denkt. Als het echter alweer bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de dosis die u vergeten bent niet meer in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Diflucan bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele mensen ontwikkelen **allergische reacties**, hoewel ernstige allergische reacties zelden voorkomen.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende symptomen krijgt:

- plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen of druk op de borst
- gezwollen oogleden, gezicht of lippen
- jeuk over het hele lichaam, roodheid van de huid of jeukende rode vlekken
- huiduitslag
- ernstige reacties van de huid zoals huiduitslag met blaarvorming (dit kan voorkomen in de mond en op de tong)

Diflucan kan uw lever aantasten. De verschijnselen van leverproblemen zijn onder meer:

- vermoeidheid
- gebrek aan eetlust
- braken
- geel worden van uw huid of uw oogwit (geelzucht)

Als zich een van deze verschijnselen voordoet, stop dan met het innemen van Diflucan en **vertel het onmiddellijk aan uw arts**.

Andere bijwerkingen:

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- hoofdpijn
- maagklachten, diarree, misselijkheid, braken
- verhoogde waarden van bloedsuikers bij leverfunctieonderzoek
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- verminderde hoeveelheid rode bloedcellen, wat een bleke huid en zwakte of kortademigheid tot gevolg kan hebben
- verminderde eetlust
- slapeloosheid, zich slaperig voelen
- toeval, duizeligheid, draaierig gevoel, tintelingen, prikkelingen of doof gevoel, smaakveranderingen
- obstipatie, moeilijke spijsvertering, winderigheid, droge mond
- spierpijn
- leverschade en gele verkleuring van de huid of ogen (geelzucht)
- striemen, blaarvorming (galbulten/netelroos), jeuk, toegenomen transpiratie
- moeheid, algemeen gevoel van malaise, koorts

Zelden voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- te laag aantal witte bloedcellen die helpen beschermen tegen infecties en te laag aantal bloedcellen die helpen bij het stoppen van bloedingen
- rode of paarse verkleuring van de huid, wat veroorzaakt kan worden door een te laag aantal bloedplaatjes, andere veranderingen van bloedcellen
- veranderingen in de bloedchemie (hoge cholesterol- of vetgehaltes in het bloed)
- te weinig kalium in het bloed
- trillen
- afwijkend elektrocardiogram (ECG), veranderde hartslag of ander hartritme
- leverfalen
- allergische reacties (soms ernstig), waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaarvorming, vervelling van de huid, ernstige reacties van de huid, gezwollen lippen of gezicht
- haaruitval

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Diflucan niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- **Poeder voor orale suspensie (60 ml fles):**
De fles goed gesloten bewaren. Bewaren beneden 25°C.

- **Poeder voor orale suspensie (175 ml fles):**
Het poeder beneden 25°C bewaren. De fles goed gesloten bewaren.
- De gereconstitueerde suspensie beneden 30°C bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
- De houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fluconazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sacharose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, titaandioxide (E 171), xanthaangom, natriumcitraat, watervrij citroenzuur, natriumbenzoaat en natuurlijk sinaasappelaroma (bevat sinaasappelolie en maltodextrine).

Hoe zien Diflucan 10 mg/ml en 40 mg/ml poeder voor orale suspensie eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Voor de 60 ml fles:

- Diflucan 10 mg/ml en 40 mg/ml poeder voor orale suspensie is een wit tot gebroken wit droog poeder. Na toevoegen van water aan het poeder (zoals geïnstrueerd in de bijsluiter voor de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg) wordt een suspensie met sinaasappelsmaak verkregen die het equivalent van 10 mg of 40 mg fluconazol per ml bevat.
- In elke fles geeft het mengsel van poeder en water 35 ml suspensie.
- Een maatlepel van 5 ml en/of een spuit van 5 ml met maatverdeling met een aan de spuit aangepast opzetstuk kan ook meegeleverd worden om de juiste dosis te meten.

Voor de 175 ml fles:

- Diflucan 10 mg/ml poeder voor orale suspensie is een wit tot gebroken wit droog poeder. Na toevoegen van water aan het poeder (zoals geïnstrueerd in de bijsluiter voor de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg) wordt een suspensie met sinaasappelsmaak verkregen die het equivalent van 10 mg fluconazol per ml bevat.
- In elke fles geeft het mengsel van poeder en water 100 ml suspensie.
- Er wordt een maatbekertje meegeleverd worden om de juiste dosis te meten.

Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in.

[Nationaal te implementeren]

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Aanwijzingen voor de bereiding van de suspensie:

De gereconstitueerde suspensie vormt na reconstitutie een witte tot gebroken witte suspensie met sinaasappelsmaak.

Voor de 60 ml fles:

1. Tik op de fles om het poeder los te maken.
2. Voeg een kleine hoeveelheid plat water toe en schud het krachtig. Voeg water toe tot het niveau dat op de fles is aangegeven (dit komt overeen met een toevoeging van 24 ml water).
3. Schud gedurende 1 tot 2 minuten tot een goed gemengde suspensie wordt verkregen.
4. Schrijf de uiterste houdbaarheidsdatum van de gereconstitueerde suspensie op het flesetiket (de houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen). Alle ongebruikte suspensie mag na deze datum niet gebruikt worden en moet aan uw apotheker terugbezorgd worden.

Voor de 175 ml fles:

1. Tik op de fles om het poeder los te maken.
2. Meet 66 ml plat water af en voeg dat toe aan de fles.
3. Schud gedurende 1 tot 2 minuten tot een goed gemengde suspensie wordt verkregen.
4. Schrijf de uiterste houdbaarheidsdatum van de gereconstitueerde suspensie op het flesetiket (de houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 28 dagen). Alle ongebruikte suspensie mag na deze datum niet gebruikt worden en moet aan uw apotheker terugbezorgd worden.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

Diflucan en verwante namen (zie bijlage I) 2 mg/ml oplossing voor infusie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

fluconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Diflucan behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘antischimmelmiddelen’ worden genoemd. De werkzame stof is fluconazol.

Diflucan wordt gebruikt om schimmelinfecties te behandelen en kan ook gebruikt worden om te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt. De meest voorkomende oorzaak van schimmelinfecties is een gist, *Candida* genoemd.

Volwassenen

Uw arts kan u dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;
- Coccidioïdomycose – een aandoening van de longen en de luchtwegen;
- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen
- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers
- Genitale candidiasis – infectie van de vagina of penis
- Huidinfecties – bijv. voetschimmel, ringworm, huidschimmel van benen/liezen, nagelinfectie

U kunt Diflucan ook krijgen om:

- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt
- te voorkomen dat slijmvliescandidiasis (mondspruw) weer terugkomt
- de terugkeer van vaginale schimmelinfecties te verminderen
- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt);

Kinderen en adolescenten (0 tot 17 jaar)

Uw arts kan u dit geneesmiddel geven om de volgende soorten schimmelinfecties te behandelen:

- Slijmvliescandidiasis (mondspruw) – infectie van het slijmvlies van de mond, keel;
- Infecties die veroorzaakt worden door *Candida* en die aangetroffen worden in de bloedbaan, organen (bijv. hart, longen) of de urinewegen.
- Cryptokokkenmeningitis – een schimmelinfectie in de hersenen;

U kunt Diflucan ook krijgen om

- te voorkomen dat u een *Candida*-infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt).
- te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis weer terugkomt.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET TOEGEDIEND KRIJGEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent of uw kind is allergisch voor andere geneesmiddelen die u of hij/zij heeft genomen om schimmelinfecties te behandelen, of voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6. De symptomen kunnen onder andere zijn: jeuk, roodheid van de huid en moeite met ademen.
- U of uw kind neemt astemizol, terfenadine (antihistaminica tegen allergieën).
- U of uw kind neemt cisapride (gebruikt bij maagklachten).
- U of uw kind neemt pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen).
- U of uw kind neemt kinidine (gebruikt bij een onregelmatige hartslag).
- U of uw kind neemt erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infectie)

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Licht uw arts in de volgende gevallen in:

- Als u of uw kind lever- of nierproblemen heeft;
- Als u of uw kind hartaandoeningen heeft, waaronder hartritmestoornissen;
- Als u of uw kind abnormale kalium-, calcium- of magnesiumgehalten in uw bloed heeft;
- Als u of uw kind ernstige huidreacties ontwikkelt (jeuk, rood worden van de huid of problemen met de ademhaling).

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Diflucan nog andere geneesmiddelen, of heeft u of hij/zij dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts, de arts van uw kind of uw apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u of uw kind geen voorschrift voor nodig heeft.

Licht uw arts of de arts van uw kind **onmiddellijk** in als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen inneemt: astemizol, terfenadine (een antihistaminicum voor de behandeling van allergieën), cisapride (gebruikt bij maagproblemen), pimozone (gebruikt bij de behandeling van mentale aandoeningen), kinidine (gebruikt voor de behandeling van hartritmestoornissen) of erytromycine (een antibioticum voor de behandeling van infecties), want deze geneesmiddelen mogen niet met Diflucan worden ingenomen (zie rubriek: 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?')

Bij sommige geneesmiddelen kan een interactie met Diflucan optreden. Licht uw arts of de arts van uw kind in als u of uw kind één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- rifampicine of rifabutine (antibiotica tegen infecties)
- alfentanil, fentanyl (gebruikt als anestheticum)
- amitriptyline, nortriptyline (gebruikt als antidepressivum)
- amfotericine B, voriconazol (antischimmelmiddel)
- bloedverdunners ter voorkoming van bloedstolsels (warfarine of soortgelijke geneesmiddelen)
- benzodiazepinen (midazolam, triazolam of soortgelijke geneesmiddelen) die gebruikt worden om u te helpen slapen of tegen angst
- carbamazepine, fenytoïne (gebruikt bij toevallen)
- nifedipine, isradipine, amlodipine, felodipine en losartan (bij hypertensie: hoge bloeddruk)
- ciclosporine, everolimus, sirolimus of tacrolimus (ter voorkoming van afstoting bij transplantaties)
- cyclofosfamide, vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt bij de behandeling van kanker

- halofantrine (gebruikt bij de behandeling van malaria)
- statinen (atorvastatine, simvastatine en fluvastatine of soortgelijke geneesmiddelen) gebruikt voor het verlagen van hoge cholesterolgehalten
- methadon (gebruikt bij pijnbestrijding)
- celecoxib, flurbiprofen, naproxen, ibuprofen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac (niet-steroïde ontstekingsremmers [NSAID])
- middelen om zwangerschap te voorkomen die via de mond worden ingenomen (orale anticonceptiva)
- prednison (steroïde)
- zidovudine, ook wel AZT genoemd; saquinavir (gebruikt bij hiv-geïnfecteerde patiënten)
- geneesmiddelen voor diabetes, zoals chloorpropamide, glibenclamide, glipizide of tolbutamide
- theofylline (gebruikt bij de behandeling van astma)
- vitamine A (voedingssupplement)

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Licht uw arts in als u zwanger wilt worden, zwanger bent of borstvoeding geeft en uw arts zal beslissen of u Diflucan toegediend mag worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines dient er rekening mee te worden gehouden dat er duizeligheid of toevallen op kunnen treden.

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

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

3. HOE WORDT U DIT MIDDEL TOEGEDIEND?

Dit geneesmiddel zal door uw arts of verpleegkundige als een trage injectie (infuus) in uw ader toegediend worden. Diflucan wordt als een oplossing geleverd. Het moet niet verder verdund worden. Professionele zorgverleners vinden meer informatie in een rubriek onderaan deze bijsluiter.

De gebruikelijke doseringen voor dit geneesmiddel bij verschillende infecties staan hieronder. Twijfelt u over de reden waarom u Diflucan toegediend wordt? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Gebruik bij volwassenen

Aandoening	Dosering
Ter behandeling van Cryptokokkenmeningitis	400 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 6 tot 8 weken, of langer indien nodig. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg
Om te voorkomen dat cryptokokkenmeningitis terugkomt	eenmaal daags 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van coccidioïdomycose	eenmaal daags 200 tot 400 mg gedurende 11 maanden tot maximaal 24 maanden of indien nodig langer. De dosis kan soms verhoogd worden tot 800 mg
Ter behandeling van inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	800 mg op de eerste dag en vervolgens eenmaal daags 400 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen

Ter behandeling van slijmvliesinfecties in de mond of keel en ontstekingen van het slijmvlies bij gebitsprothesedragers	200 mg tot 400 mg op de eerste dag, vervolgens 100 mg tot 200 mg totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliescandidiasis (mondspruw) – dosering hangt af van de plaats van infectie	eenmaal daags 50 tot 400 mg gedurende 7 tot 30 dagen totdat u wordt gezegd dat u moet stoppen
Ter behandeling van slijmvliesinfecties in de mond, keel	eenmaal daags 100 tot 200 mg, of 3 keer per week 200 mg, zolang u risico op infectie loopt
Om te voorkomen dat u een <i>Candida</i> -infectie oploopt (als uw afweersysteem verzwakt is en niet goed werkt)	eenmaal daags 200 tot 400 mg zolang u risico op infectie loopt

Gebruik bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar

Houd de dosering aan die door uw arts is voorgeschreven (dosering voor volwassenen of dosering voor kinderen).

Gebruik bij kinderen tot 11 jaar

De maximale dosering voor kinderen bedraagt eenmaal daags 400 mg.

De dosis zal vastgesteld worden op basis van het gewicht van het kind in kilogrammen.

Aandoening	Dagelijkse dosis
Slijmvliescandidiasis (mondspruw) en keelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i> – dosis en duur hangen af van de ernst en plaats van infectie	3 mg/kg lichaamsgewicht (op de eerste dag kan 6 mg/kg lichaamsgewicht gegeven worden)
Cryptokokkenmeningitis of inwendige schimmelinfecties die veroorzaakt worden door <i>Candida</i>	6 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht
Om te voorkomen dat kinderen een <i>Candida</i> -infectie oplopen (als hun afweersysteem niet goed werkt)	3 mg tot 12 mg/kg lichaamsgewicht

Gebruik bij kinderen van 0 tot 4 weken oud

Gebruik bij kinderen van 3 tot 4 weken oud:
dezelfde dosis als hierboven, maar dan eenmaal per 2 dagen toegediend. De maximale dosering is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 48 uur.

Gebruik bij kinderen jonger dan 2 weken:
dezelfde dosis als hierboven, maar dan eenmaal per 3 dagen toegediend. De maximale dosering is 12 mg/kg lichaamsgewicht per 72 uur.

Artsen schrijven soms andere doses dan deze voor. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Gebruik bij ouderen

U moet de gebruikelijke dosis voor volwassenen krijgen, tenzij u nierproblemen heeft.

Gebruik bij patiënten met nierproblemen

Uw arts kan uw dosis aanpassen, afhankelijk van uw nierfunctie.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

Als u bezorgd bent dat u te veel Diflucan toegediend heeft gekregen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige. De symptomen van een mogelijke overdosering kunnen zijn: dingen

horen, zien, voelen en denken die er niet zijn (hallucinatie en paranoïde gedrag).

Werd een dosis van dit middel vergeten?

Omdat u dit geneesmiddel onder strikt medisch toezicht toegediend zal krijgen, is het onwaarschijnlijk dat een toediening vergeten wordt. Als u toch denkt dat er een dosis is vergeten, laat dat dan uw arts of uw apotheker weten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Diflucan bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele mensen ontwikkelen **allergische reacties**, hoewel ernstige allergische reacties zelden voorkomen.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de volgende symptomen krijgt:

- plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen of druk op de borst
- gezwollen oogleden, gezicht of lippen
- jeuk over het hele lichaam, roodheid van de huid of jeukende rode vlekken
- huiduitslag
- ernstige reacties van de huid zoals huiduitslag met blaarvorming (dit kan voorkomen in de mond en op de tong)

Diflucan kan uw lever aantasten. De verschijnselen van leverproblemen zijn onder meer:

- vermoeidheid
- gebrek aan eetlust
- braken
- geel worden van uw huid of uw oogwit (geelzucht)

Als zich een van deze verschijnselen voordoet, stop dan met het innemen van Diflucan en **vertel het onmiddellijk aan uw arts**.

Andere bijwerkingen:

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- hoofdpijn
- maagklachten, diarree, misselijkheid, braken
- verhoogde waarden van bloeduitslagen bij leverfunctieonderzoek
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 1000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- verminderde hoeveelheid rode bloedcellen, wat een bleke huid en zwakte of kortademigheid tot gevolg kan hebben
- verminderde eetlust
- slaperigheid, zich slaperig voelen
- toeval, duizeligheid, draaierig gevoel, tintelingen, prikkelingen of doof gevoel, smaakveranderingen
- obstipatie, moeilijke spijsvertering, winderigheid, droge mond
- spierpijn
- leverschade en gele verkleuring van de huid of ogen (geelzucht)
- striemen, blaarvorming (galbulten/netelroos), jeuk, toegenomen transpiratie
- moeheid, algemeen gevoel van malaise, koorts

Zelden voorkomende bijwerkingen die bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers kunnen optreden, zijn:

- te laag aantal witte bloedcellen die helpen beschermen tegen infecties en te laag aantal bloedcellen die helpen bij het stoppen van bloedingen
- rode of paarse verkleuring van de huid, wat veroorzaakt kan worden door een te laag aantal bloedplaatjes, andere veranderingen van bloedcellen
- veranderingen in de bloedchemie (hoge cholesterol- of vetgehaltes in het bloed)
- trillen
- te weinig kalium in het bloed
- afwijkend elektrocardiogram (ECG), veranderde hartslag of ander hartritme
- leverfalen
- allergische reacties (soms ernstig), waaronder wijdverspreide huiduitslag met blaarvorming, vervelling van de huid, ernstige reacties van de huid, gezwollen lippen of gezicht
- haaruitval

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Diflucan niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Glazen injectieflacons: Niet in de vriezer bewaren.
- **Geplastificeerde PVC zakken:** Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Eenmaal geopend moet elke ongebruikte infusie afgevoerd worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fluconazol.
- Iedere ml bevat 2 mg fluconazol.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumchloride, water voor injecties en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Hoe ziet Diflucan oplossing voor infusie eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Diflucan is een heldere kleurloze oplossing zonder zichtbare partikels.
- Het wordt geleverd in een glazen injectieflacon met in totaal 50 mg, 100 mg, 200 mg of 400 mg fluconazol, of in 1, 5, 10 en 20 geplastificeerde PVC zak(ken) met in totaal 200 mg of 400 mg fluconazol. Het kan zijn dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Deze bijsluiter is goedgekeurd in.

[Nationaal te implementeren]

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De snelheid van de intraveneuze toediening mag niet hoger liggen dan 10 ml/min. Diflucan is opgelost in een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor infusie. Elke 200 mg (fles van 100 ml) bevat 15 mmol Na⁺ en 15 mmol Cl⁻. Aangezien Diflucan 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 zoutrestricte geldt.

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

- a) 5% en 20% dextrose
- b) Ringer's oplossing
- c) oplossing van Hartmann
- d) kaliumchloride in dextrose
- e) 4,2% en 5% natriumbicarbonaat
- f) 3,5% Aminosyn
- g) 9 mg/ml natriumchloride (0,9%)
- h) Dialaflex (6,36% intraperitoneale dialyseoplossing)

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

De oplossing voor infusie is voor eenmalig gebruik bestemd.

Vanuit microbiologisch standpunt dienen de verdunningen onmiddellijk te worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de gebruiksbehouwcondities en -condities voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities heeft plaatsgevonden.

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 partikels is.

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