

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

NOTA:

DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DA TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.

DEZE IS VERVOLGENS NIET ONDERHOUDEN OF AANGEPAST DOOR HET EMEA EN KOMT DAARVOOR NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKSTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluconazol Tiefenbacher 50 mg capsule, hard
Fluconazol Tiefenbacher 100 mg capsule, hard
Fluconazol Tiefenbacher 150 mg capsule, hard
Fluconazol Tiefenbacher 200 mg capsule, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg fluconazole.
Voor hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Fluconazol 50 mg licht blauwe/witte capsule maat '4'
Fluconazol 100 mg diep blauwe/witte capsule maat '2'
Fluconazol 150 mg licht blauwe/licht blauwe capsule maat '1'
Fluconazol 200 mg paarse/witte capsule maat '0'

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Acute en recurrerende vaginale candidiasis wanneer systemische behandeling geschikt wordt geacht.

Schimmelinfecties van de huid veroorzaakt door tinea corporis/cruris/dermatofyten geïdentificeerd door directe microscopie en / of positieve cultuur en wanneer een desbetreffende systemische behandeling in aanmerking dient genomen.

Candida infectie van de slijmvliezen. Deze omvatten orofaryngeale, oesofageale, mucocutane en niet-invasieve bronchopulmonale candidiasis en candidurie bij patiënten met aantasting van de immuunfunctie.

Systemische candidiasis (candidemie, gedissemineerde diepe candidiasis, peritonitis) bij niet-neutropene patiënten.

Preventie van diepgelegen Candida infecties (in het bijzonder Candida albicans) in verband met een beenmergtransplantatie.

Acute kryptokokken meningitis bij volwassenen. Normale gastheren en patiënten met AIDS, een orgaantransplantatie of andere oorzaken van immunosuppressie kunnen behandeld worden.

Fluconazol mag als onderhoudsbehandeling gebruikt worden teneinde een relaps van kryptokokken ziekte bij patiënten met AIDS.

Men dient de officiële richtlijnen te volgen met het oog op het correct gebruik van antimycotica. Niet alle indicaties zijn van toepassing op pediatrische patiënten; zie details onder 4.2 Dosering en wijze van toedienen.

4.2 Dosering en wijze van toedienen

De dagelijkse dosis is afhankelijk van het type en de ernst van de schimmelinfectie. De behandeling van infecties die meervoudige dosering vereisen moet worden voortgezet tot de klinische parameters of laboratoriumresultaten aantonen dat de actieve schimmelinfectie is geweken. Een onvoldoende behandelingsperiode kan leiden tot het terugkeren van de actieve infectie.

Afhankelijk van de ernst van de ziekte en de klinische toestand van de patiënten kan een intraveneuze toediening vereist zijn. Het is niet nodig de dagelijkse dosis fluconazole te veranderen wanneer de toedieningsweg van intraveneus naar oraal wordt omgeschakeld.

Volwassenen:

-Vaginale candidiasis: 150 mg als een enkelvoudige dosis.

-Tinea corporis / cruris: 50 mg één maal per dag of 150 mg één maal per week gedurende 2-4 weken.

De werking van deze dosis bij kinderen werd niet onderzocht.

-Candidiasis van de slijmvliezen:

Orofaryngeale candidiasis: normale dagelijkse dosis: 50 mg gedurende 7-14 dagen. De duur van de behandeling is afhankelijk van het klinische respons.

Oesofageale mucocutane, niet-invasieve bronchopulmonale candidiasis en candidurie: de normale dosis is 50 mg per dag gedurende 14-30 dagen.

In ernstige en bijzonder hardnekkige gevallen mag de dosis verhoogd worden tot 100 mg.

Systemische candidiasis:

Gewoonlijk wordt een enkelvoudige startdosis van 400 mg toegediend op dag 1, daarna gevolgd door 200 mg per dag. De dosis kan opgedreven worden tot 400 mg één maal per dag. De duur van de behandeling is afhankelijk van het klinische respons, maar kan verscheidene weken bedragen.

-Preventie van candida infecties bij neutropene patiënten:

400 mg één maal per dag. Profylaxis met fluconazole dient tijdig te beginnen vooraleer de verwachte neutropenie optreedt. De behandeling dient te worden voortgezet gedurende 7 dagen nadat de telling van de neutrofielen tot $> 1 \times 10^9 / l$ is gestegen

Kryptokokken meningitis bij immunodepressieve patiënten: voor infecties met kryptokokken meningitis is de gebruikelijke dosis 400 mg de eerste dag gevolgd door 200-400 mg één maal per dag. De duur van de behandeling is afhankelijk van het klinische respons, maar bedraagt gewoonlijk tenminste 6-8 weken voor kryptokokken meningitis.

Voor de preventie van een kryptokokken meningitis relaps bij patiënten met AIDS, kan fluconazole toegediend worden in een dagelijkse dosis van 100 - 200 mg.

De duur van de onderhoudsbehandeling bij AIDS patiënten moet zorgvuldig verantwoord worden, wegens het toegenomen risico voor resistentie t.a.v. fluconazole.

Pediatrisch gebruik:

Het is duidelijk dat de capsules niet geschikt zijn voor kinderen jonger dan 5-6 jaar, die geen geneesmiddelen per os kunnen nemen.

Zoals bij gelijkaardige infecties bij volwassenen, is de duur van de behandeling gebaseerd op het klinische en mycologische respons. De maximale dagelijkse dosis van 400 mg mag bij kinderen niet overschreden worden. Fluconazole wordt elke dag toegediend als een enkelvoudige dagelijkse dosis.

Fluconazol Tiefenbacher mag niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten onder de leeftijd van 16 jaar, behalve in de gevallen waar er geen therapeutisch alternatief beschikbaar is, omdat doelmatigheid en veiligheid niet voldoende zijn aangetoond.

-Candidiasis van de slijmvliezen: de aanbevolen dosis fluconazole is 3 mg/kg per dag. Een startdosis van 6 mg/kg kan op de eerste dag gebruikt worden teneinde sneller steady state spiegels te bereiken.

-Systemische candidiasis infectie: de aanbevolen dosis is 6-12 mg/kg per dag, afhankelijk van de ernst van de infectie.

-Preventie van candida infecties bij neutropene kinderen: 3-12 mg/kg per dag afhankelijk van de omvang en de duur van de neutropenie (zie dosering voor volwassenen).

Oudere patiënten:

Patiënten zonder verminderde nierfunctie krijgen gewoonlijk de normale dosering. De dosering voor patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring <50 ml/min.) wordt hieronder vermeld.

Patiënten (volwassenen en kinderen) met verminderde nierfunctie:

Fluconazole wordt in hoofdzaak in ongewijzigde vorm met de urine uitgescheiden. Er is geen aanpassing van de behandeling met de enkelvoudige dosering vereist. Voor patiënten met verminderde nierfunctie mag initieel een behandeling met meervoudige dosissen van 50-400 mg gegeven worden, waarna de dagelijkse dosis (afhankelijk van de therapeutische indicatie) bepaald wordt volgens onderstaande tabel:

Creatinineklaring (ml/min.)	Percentage van de aanbevolen dosis
> 50	100%
11-50 (geen dialyse)	50%
Normale dialyse	100% na elke dialyse

Wijze van toedienen

Oraal gebruik, de capsules in hun geheel inslikken, onafhankelijk van voedselinname.

4.3 Contra-indicaties

Fluconazol mag niet gebruikt worden bij patiënten met bekende overgevoeligheid t.a.v. fluconazole, andere azolderivaten of één van de hulpstoffen.

Fluconazol mag niet toegediend worden samen met geneesmiddelen die zowel het QT-interval verlengen en door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals cisapride, astemizole, terfenadine, pimozië en kinidine.

(zie ook punt 4.5 „Interactie met geneesmiddelen en andere vormen van interactie“).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige levertoxiciteit, waaronder fatale afloop, werd in zeldzame gevallen gemeld, vooral bij patiënten met ernstige onderliggende ziekten. Er werd geen eenduidig verband tussen de levertoxiciteit en de totale dagelijkse dosis van fluconazole, de duur van de behandeling, het geslacht of de leeftijd van de patiënt waargenomen. Patiënten die tijdens de behandeling abnormale levertestwaarden of een significante toename van voordien aanwezige abnormale spiegels vertonen, moeten van nabij gevolgd worden. De voordelen van de behandeling dienen te worden afgewogen tegenover het risico een ernstige leverbeschadiging op te lopen wanneer de behandeling wordt voortgezet bij patiënten van wie de leverenzymewaarden stijgen tijdens de behandeling met fluconazole. In de meeste gevallen was de levertoxiciteit omkeerbaar na stoppen van de behandeling.

Bepaalde azoles werden in verband gebracht met een verlenging van het QT-interval. Zeldzame gevallen van torsade de pointes werden gemeld tijdens de behandeling met fluconazole. En hoewel de associatie van fluconazole en verlengen van het QT interval niet formeel is aangetoond, zou fluconazole voorzichtig moeten toegepast worden bij patiënten met eventuele pre-aritmische toestanden zoals:

- Congenitale of gedocumenteerde verworven verlenging van het QT interval
- Cardiomyopathie, vooral in aanwezigheid van hartfalen
- Sinus bradycardia
- Bestaande symptomatische aritmieën

- Concomiterende medicatie die niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 maar waarvan geweten is dat zij het QT interval verlengt (zie sectie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Elektrolytstoornissen zoals hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciëmie dient men te corrigeren alvorens de behandeling met fluconazole te starten.

Van halofantrine is aangetoond dat QT_c verlengt bij de aanbevolen therapeutische dosis en het is een substraat voor CYP3A4. Concomiterend gebruik van fluconazole en halofantrine wordt niet aanbevolen.

Patiënten hebben tijdens behandeling met fluconazole zelden exfoliatieve huidreacties ontwikkeld, zoals Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse. AIDS-patiënten zijn meer vatbaar voor het ontwikkelen van ernstige huidreacties op talrijke geneesmiddelen. Als er bij een patiënt die wordt behandeld voor een oppervlakkige schimmelinfectie een rash optreedt die beschouwd wordt het gevolg te zijn van fluconazole, moet verdere behandeling met dit product gestopt worden. Indien bij patiënten met invasieve / systemische schimmelinfecties rashes tot ontwikkeling komen, dienen zij van nabij te worden opgevolgd en fluconazole moet gestopt worden als er blaasachtige laesies of erythema multiforme optreden.

Anafylactische reacties werden in zeldzame gevallen gemeld (zie 4.8 Bijwerkingen).

Patiënten met zeldzame erfelijkheidsproblemen van galactose intolerantie, Lapp lactase gebrek of glucose-galactose resorptiestoornis mogen dit geneesmiddel niet nemen.

De fluconazole dosis moet verminderd worden wanneer de creatinineklaring lager is dan 50 ml/min (zie 4.2 Dosering en wijze van toedienen).

Bij vrouwen op geslachtsrijpe leeftijd, moeten geschikte contraceptieve maatregelen in aanmerking genomen wanneer een langdurige behandeling is aangewezen (zie sectie 4.6. Zwangerschap en borstvoeding).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende combinaties zijn gecontra-indiceerd:

Cisapride (CYP3A4 substraat): er zijn meldingen van hartgevallen waaronder torsades de pointes bij patiënten die fluconazole samen met cisapride krijgen. Concomiterende behandeling met fluconazole en cisapride is gecontra-indiceerd.

Terfenadine (in dosissen van 400 mg fluconazole of hoger; CYP3A4 substraat): wegens het optreden van ernstige hartritmestoornissen ten gevolge van de verlenging van het QT_c-interval bij patiënten onder behandeling met azolderivaten samen met terfenadine, werden interactie studies uitgevoerd. Eén studie met 200 mg fluconazole per dag toonde geen enkele verlenging van het QT_c-interval. Een andere studie met 400 mg en 800 mg fluconazole per dag toonde dat fluconazole 400 mg of meer per dag de plasmaspiegels van terfenadine significant verhoogt, indien de twee geneesmiddelen samen worden toegediend. Concomiterende behandeling met terfenadine en fluconazole dosissen van 400 mg of meer is gecontra-indiceerd. Met fluconazole dosissen onder de 400 mg, moet de patiënt van nabij gevolgd worden.

Astemizole (CYP3A4 substraat): astemizole overdosering heeft aanleiding gegeven tot verlengen van het QT interval en ernstige ventriculaire aritmie, torsades de pointes en hartstilstand. Concomiterende behandeling met fluconazole en astemizole is gecontra-indiceerd wegens de mogelijkheid van ernstige, zelfs fatale, werkingen op het hart.

Geneesmiddelen die het metabolisme van fluconazole beïnvloeden:

Hydrochlorothiazide: in een farmacokinetische interactie studie met gezonde vrijwilligers die concomiterend fluconazole en meervoudige dosissen hydrochlorothiazide kregen, namen de plasmaconcentraties van fluconazole toe met 40%. Een effect van deze grootteorde zou geen aanleiding zijn tot aanpassing van de fluconazole dosis bij patiënten die concomiterend met diuretica worden behandeld, hoewel de arts toch op dit verband attent dient te zijn.

Rifampicine (CYP450 inductor): concomiterend innemen van fluconazole en rifampicine resulteerde in een 25% reductie van AUC en een 20% kortere halfwaardetijd van fluconazole. Opdrijven van de dosering dient in overweging genomen bij patiënten die concomiterend rifampicine krijgen.

Werking van fluconazole op het metabolisme van andere geneesmiddelen:

Fluconazole is een sterke inhibitor van cytochroom P450 (CYP) iso-enzyme 2C9 en een matige inhibitor van CYP3A4. Naast de waargenomen / gedocumenteerde interacties die hieronder worden opgesomd, is er een risico van verhoogde plasmaconcentraties van andere geneesmiddelen die door CYP2C9 of CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. moederkorenalkaloïden, kinidine) wanneer zij samen met fluconazole worden toegediend. Daarom moet altijd voorzichtig zijn wanneer deze combinaties toegepast worden en de patiënten moeten zorgvuldig opgevolgd worden. Het enzyme-inhiberend effect van fluconazole kan gedurende 4-5 dagen na het einde van de fluconazole behandeling aanhouden, als gevolg van de lange halfwaardetijd van fluconazole.

Alfentanil (CYP3A4 substraat): concomiterende inname van fluconazole 400 mg en alfentanil 20 µg/kg intraveneus bij gezonde vrijwilligers verhoogde de alfentanil AUC₁₀ ongeveer 2-voudig en verminderde de klaring met 55%, waarschijnlijk door inhibitie van CYP3A4. Wanneer men deze combinaties toepast, kan een aanpassing van de dosis vereist zijn.

Amitriptyline: verscheidene meldingen hebben het ontstaan van verhoogde amitriptyline concentraties beschreven evenals tekens van tricyclische toxiciteit wanneer amitriptyline gebruikt werd in combinatie met fluconazole. Er werd gemeld dat gelijktijdig toedienen van fluconazole met nortriptyline, de actieve metaboliet van amitriptyline, resulteert in verhoogde nortriptylinespiegels. Gezien het risico van een amitriptyline toxiciteit, moet men de opvolging van de amitriptylinespiegels in overging nemen en waar nodig dosisaanpassingen doorvoeren.

Anticoagulantia (CYP2C9 substraat): het is gebleken dat concomiterende inname van fluconazole tijdens een warfarine behandeling de prothrombinetijd tot 2 maal verlengt. Het is aan te nemen dat dit te wijten is aan een inhibitie van het warfarine metabolisme via CYP2C9. De prothrombinetijd moet bij patiënten onder behandeling met cumarinederivaten zorgvuldig opgevolgd worden.

Benzodiazepines (CYP3A4 substraat): concomiterende inname van fluconazole 400 mg en midazolam 7,5 mg per os verhoogde de midazolam AUC en de halfwaardetijd met een factor van respectievelijk 3,7 en 2,2. Fluconazole 100 mg per dag samen met triazolam 0,25 mg per os verhoogde de triazolam AUC en de halfwaardetijd met een factor van respectievelijk 2,5 en 1,8. Versterkte en verlengde werkingen van triazolam werden waargenomen onder concomiterende behandeling met fluconazole. Als het noodzakelijk is deze patiënten concomiterend met een benzodiazepine en met fluconazole te behandelen, moet men een reductie van de benzodiazepine dosis in overweging nemen, en de patiënten moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Calciumantagonisten (CYP3A4 substraten): bepaalde dihydropyridine calciumantagonisten, waaronder nifedipine, isradipine, nicardipine, amlodipine en felodipine worden gemetaboliseerd via CYP3A4. Rapporten uit de literatuur hebben melding gemaakt van beduidend perifeer oedeem en / of verhoogde calciumantagonist serumconcentraties tijdens gelijktijdig gebruik van itraconazole en felodipine, isradipine of nifedipine. Een interactie zou ook met fluconazole kunnen optreden.

Celecoxib (CYP2C9 substraat): in een klinische studie resulteerde de concomiterende behandeling met fluconazol 200 mg per dag en celecoxib 200 mg in een stijging van 68% en 134% van respectievelijk celecoxib C_{max} en AUC. Men denkt dat de interactie te wijten is aan de inhibitie van het cytochroom

P450 2C9 metabolisme van celecoxib. Men geeft de aanbeveling de Celecoxib dosis te halveren bij patiënten die gelijktijdig met fluconazole worden behandeld.

Cyclosporine (CYP 3A4 substraat): klinisch significante interacties met cyclosporine werden gezien met fluconazole dosissen van 200 mg en meer. In een farmacokinetische studie met niertransplantatie patiënten die fluconazole 200 mg per dag en cyclosporine 2,7 mg/kg/dag kregen, was er een 1,8-voudige toename van de cyclosporine AUC en een 55% afname van de klaring. Men geeft de aanbeveling de cyclosporine plasmaconcentraties op te volgen bij patiënten onder behandeling met fluconazole.

Didanosine: samen toedienen van didanosine en fluconazole blijkt veilig en heeft weinig invloed op farmacokinetiek of de doeltreffendheid van didanosine. Het is evenwel belangrijk het fluconazole respons op te volgen. Het kan voordeel hebben de fluconazole dosering aan te passen op een tijdstip dat aan het toedienen van didanosine voorafgaat.

Halofantrine (CYP3A4 substraat): geneesmiddelen die CYP3A4 inhiberen, geven aanleiding tot een inhibitie van het halofantrine metabolisme.

HMG-CoA reductase inhibitoren (CYP2C9 of CYP3A4 substraten): het risico van myopathie is verhoogd wanneer fluconazole wordt toegediend samen met HMG-CoA reductase inhibitoren die gemetaboliseerd worden via CYP3A4, zoals atorvastatine en simvastatine, of via CYP2C9, zoals fluvastatine. Er kunnen tot 200% individuele verhogingen optreden in de oppervlakte onder de curve (AUC) van fluvastatine als gevolg van de interactie tussen fluvastatine en fluconazole.

Voorzichtigheid wordt aanbevolen wanneer gelijktijdig toedienen van fluconazole en HMG-CoA reductase inhibitoren absoluut noodzakelijk is. De combinatie kan een dosisreductie van de HMG-CoA reductase inhibitoren vereisen. Patiënten dienen opgevolgd op tekens en symptomen van myopathie of rhabdomyolyse en creatinekinase (CK) spiegels. HMG-CoA behandeling moet gestopt worden wanneer de CK spiegels een beduidende toename vertonen of wanneer myopathie of rhabdomyolyse gediagnosticeerd of vermoed wordt.

Losartan (CYP2C9 substraat): Fluconazole inhibeert de conversie van losartan naar zijn actieve metaboliet (E-3174), die verantwoordelijk is voor een grote fractie van het angiotensine II receptor antagonisme dat met de losartan behandeling optreedt. Concomiterende behandeling met fluconazole zou aanleiding kunnen geven tot verhoogde concentraties van losartan en verminderde concentraties van de actieve metaboliet. Het verdient aanbeveling de patiënten die de combinatie krijgen op te volgen voor continu controle van hun hypertensie.

Orale contraceptiva: er werden twee farmacokinetische studies uitgevoerd met een gecombineerd oraal contraceptivum en meervoudige dosering van fluconazole. 50 mg fluconazole had geen enkele invloed op de hormoonconcentraties, maar 200 mg per dag verhoogde de AUC van ethinyloestradiol en levonorgestrel respectievelijk met 40 en 24%. Het is dus hoogst onwaarschijnlijk dat meervoudige dosering van fluconazole bij deze dosissen een invloed zou hebben op de werking van het gecombineerd oraal contraceptivum.

Fenytoïne (CYP2C9 substraat): inname van fluconazole 200 mg samen met fenytoïne 250 mg intraveneus verhoogde de fenytoïne AUC met 75% en C_{min} met 128 %. Indien het noodzakelijk is beide stoffen samen toe te dienen, moet de fenytoïneconcentratie gecontroleerd worden, en de fenytoïne dosis aangepast, ten einde toxische concentraties te vermijden.

Prednisone (CYP3A4 substraat): een levergetransplanteerde die prednisone kreeg ondervond een Addison-crisis wanneer een drie maanden durende behandeling met van fluconazole werd beëindigd. Het stoppen van fluconazole veroorzaakte kennelijk een toename van de CYP3A4 activiteit, wat aanleiding gaf tot een verhoogde afbraak van prednisone. Patiënten die een langdurige behandeling met fluconazole en prednisone ondergaan, dienen van nabij te worden opgevolgd op tekens van bijnierschorsinsufficiëntie wanneer fluconazole wordt gestopt.

Rifabutine (CYP3A4 substraat): er zijn rapporten verschenen van interacties onder concomiterend toedienen van fluconazole met rifabutine, wat aanleiding gaf tot verhoogde serumspiegels van rifabutine.

Er werd melding gemaakt van uveïtis bij patiënten die concomiterend met fluconazole en rifabutine waren behandeld. Patiënten die concomiterend rifabutine en fluconazole krijgen moeten van nabij worden opgevolgd.

Sulfonylureum (CYP2C9 substraat): er werd aangetoond dat fluconazole de plasma halfwaardetijd van concomiterend toegediend sulfonylureum (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide en tolbutamide) bij gezonde vrijwilligers verlengt. Fluconazole en sulfonylureumderivaten per os mogen concomiterend toegepast worden bij diabetici, maar men moet de mogelijkheid voor ogen houden dat een hypoglykemie ontstaat en men moet de bloedglucosespiegels van nabij opvolgen.

Tacrolimus en sirolimus (CYP3A4 substraten): concomiterende inname van fluconazole en tacrolimus 0,15 mg/kg twee maal per dag verhoogde de tacrolimus C_{min} met een factor 1,4 en 3,1 bij fluconazole dosissen van respectievelijk 100 mg en 200 mg. Niertoxiciteit werd gemeld bij patiënten die concomiterend fluconazole en tacrolimus kregen. Hoewel er geen interactie studies uitgevoerd werden met fluconazole en sirolimus, zou een gelijkaardige interactie als met tacrolimus verwacht kunnen worden. Patiënten die tacrolimus of sirolimus en fluconazole concomiterend krijgen moeten van nabij opgevolgd worden op plasmaspiegels en toxiciteit van tacrolimus / sirolimus.

Theofylline: inname van fluconazole 200 mg gedurende 14 dagen resulteerde in een 18% afname van de gemiddelde plasmaklaring van theofylline. Patiënten onder behandeling met hoge dosissen theofylline of die een andere reden hebben om te zijn blootgesteld aan een verhoogd risico van een theofylline toxiciteit, dienen zorgvuldig te worden geobserveerd tijdens de fluconazole behandeling en de theofylline dosis dient zo nodig aangepast.

Trimetrexate: fluconazole kan het metabolisme van trimetrexate beïnvloeden, wat aanleiding geeft tot verhoogde trimetrexate plasmaconcentraties. Als de combinatie niet kan vermeden worden, moeten de trimetrexate serumspiegels en toxiciteit nauwgezet opgevolgd worden.

Zidovudine: interactie studies hebben een met ongeveer 20% en 70% verhoogde AUC zidovudine getoond, wanneer dat samen met respectievelijk fluconazole 200 mg of 400 mg per dag wordt toegediend, waarschijnlijk ten gevolge van de inhibitie van de glucuronidering. Patiënten die deze combinatie krijgen moeten gecontroleerd worden op bijwerkingen die verband houden met zidovudine.

Farmacodynamische interacties

Geneesmiddelen die het QT interval verlengen: enkele meldingen geven een aanwijzing dat fluconazole eventueel de QT verlenging zou kunnen induceren, wat aanleiding geeft tot ernstige hartritmestoornissen. Patiënten die concomiterend behandeld worden met fluconazole en andere geneesmiddelen die het QT interval verlengen, dienen zorgvuldig te worden opgevolgd, omdat een additieve werking niet uitgesloten is.

Amfotericine B: in vitro en in vivo studies op dieren hebben een antagonisme tussen amfotericine B en azolderivaten gevonden. Het werkingsmechanisme van imidazoles bestaat erin de ergosterolsynthese in de fungale celmembranen te inhiberen. Amfotericine B werkt door binding aan de sterolen in de celmembranen en verandering van de membraanpermeabiliteit. Klinische effecten van dit antagonisme zijn tot nog toe onbekend en een gelijkaardige werking kan met het amfotericine B cholesterylsulfaat complex optreden.

Interactie studies hebben getoond dat klinisch significante veranderingen van de fluconazole absorptie optreden bij gebruik per os samen met voedsel, cimetidine, antacida of na bestralingsbehandeling van het hele lichaam in verband met beenmergtransplantatie.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gegevens van verscheidene honderden zwangere vrouwen die waren behandeld met standaard dosissen (onder de 200 mg/dag) fluconazole, toegediend als enkelvoudige of herhaalde dosering tijdens het eerste trimester, geven geen aanwijzingen van ongewenste effecten op de foetus.

Er zijn verslagen over multiple congenitale anomalieën (waaronder brachycefalie, oordysplasie, reusachtige fonticulus anterior, femorale buiging en radio-humerale synostose bij kinderen van wie de moeders gedurende 3 maanden of langer waren behandeld met hoge dosissen (400-800 mg/dag) fluconazole voor coccidiodale mycose. Het verband tussen deze effecten en fluconazole is niet duidelijk.

Studies op dieren hebben teratogene effecten getoond (zie sectie 5.3. preklinische gegevens).

Fluconazole in standaard dosissen en behandelingen van korte duur mag niet tijdens de zwangerschap toegepast worden tenzij er een duidelijke noodzaak voor is. Fluconazole in hoge dosissen en / of gedurende lange tijd mag niet tijdens de zwangerschap toegepast worden behalve voor levensbedreigende infecties.

Fluconazole gaat over in de moedermelk om concentraties te bereiken die lager zijn dan in plasma. Borstvoeding mag voortgezet worden na enkelvoudig gebruik van een standaard dosis van 200 mg fluconazole of minder. Borstvoeding is niet aan te bevelen bij herhaald gebruik of hoge dosissen van fluconazole.

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

Fluconazole heeft geen of een slechts verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen.

Wanneer men voertuigen bestuurt of machines bedient moet men evenwel voor ogen houden dat af en toe duizeligheid of convulsies kunnen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen die verband houden met de behandeling werden gemeld bij 4.048 patiënten die gedurende 7 of meer dagen fluconazole kregen in klinische studies:

Orgaan systemen	<i>Ze</i> er vaak >1/10	<i>Vaak</i> >1/100, <1/10	<i>Soms</i> >1/1,000, <1/100	<i>Zelden</i> >1/10,000, <1/1,000	<i>Ze</i> er zelden <1/10,000
Algemeen			vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts		
Centraal en perifeer zenuwstelsel		hoofdpijn	convulsies, duizeligheid, paresthesie, tremor, vertigo		
Huid en aanhangsels		huidrash	pruritus	exfoliatieve huidziekte (Stevens- Johnson syndroom)	
Gastro-intestinaal		nausea en braken buikpijn, diarree	anorexia, constipatie, dyspepsie, opgeblazen gevoel		
Skelet en spieren			spierpijn		
Autonoom zenuwstelsel			droge mond, verhoogd zweten		
Psychiatrisch			slapeloosheid, slaperigheid		

Lever- en galsysteem		Klinisch significante toename van AST, ALT en alkalische fosfatase	cholestase, hepatocellulaire schade, geelzucht klinisch significante toename van totale bilirubine,	levernecrose	
Speciale zintuigen			smaakperversie		
Hematopoëtisch en lymfatisch			anemie		
Immunologisch				anafylaxis	

Ongewenste klinische incidenten werden vaker gemeld bij patiënten met HIV-infectie (21%) dan bij patiënten zonder HIV-infectie (13%). De patroon van ongewenste incidenten was echter hetzelfde bij patiënten met en zonder HIV-infectie.

Bovendien zijn de volgende ongewenste incidenten opgetreden onder omstandigheden waarbij een oorzakelijk verband onzeker is (bijv. open studies, post marketing gegevens):

Orgaan systemen	<i>Ze</i> <i>er vaak</i> >1/10	<i>Vaak</i> >1/100, <1/10	<i>Soms</i> >1/1,000, <1/100	<i>Zelden</i> >1/10,000, <1/1,000	<i>Ze</i> <i>er zelden</i> <1/10,000
Centraal en perifeer zenuwstelsel				convulsies	
Huid en aanhangsels				alopecie	exfoliatieve huidziekte (Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), erythema exudativum multiforme
Lever- en galsysteem				Leverfalen hepatitis levernecrose	
Immunologisch					anafylaxis, angio-oedeem, gezichtsoedeem en pruritus
Hematopoëtisch en lymfatisch				leukopenie, waaronder neutropenie en agranulocytose, trombocytopenie	
Metabolisch				hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	

4.9 Overdosering

In geval van overdosering is de behandeling symptomatisch met ondersteunende maatregelen en zo nodig maagspoeling. Fluconazole wordt hoofdzakelijk met de urine uitgescheiden. Geforceerde volume diurese zal waarschijnlijk de eliminatiesnelheid verhogen. Hemodialyse gedurende 3 uur vermindert de plasmaspiegels met ong. 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep

Antimycotica voor systemisch gebruik, triazolderivaten

ATC code: J02AC01

Fluconazole is een triazolderivaat met fungistatische werking, dat specifiek de synthese van het fungale ergosterol inhibeert, waarvan men aanneemt dat het aanleiding geeft tot defecten in de celmembranen. Fluconazole is sterk specifiek voor fungaal cytochroom P-450 enzymen. Fluconazole dosissen van 50 mg per dag gedurende 28 dagen hebben geen invloed aan het licht gebracht op de serumspiegels van testosteron bij de man of de steroïdconcentratie bij geslachtsrijpe vrouwen. Het toedieningspectrum omvat een aantal pathogene kiemen waaronder *Candida albicans* en niet-*Candida albicans* species, *Cryptococcus spp* en dermatofyten. *Candida krusei* is resistent t.o.v. fluconazole. Veertig percent van *Candida glabrata* zijn primair resistent t.o.v. fluconazole. Infecties veroorzaakt door *Aspergillus*-species mogen niet met fluconazole behandeld worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Fluconazole wordt goed geabsorbeerd na toedienen per os. De absolute biodisponibiliteit bedraagt meer dan 90 %. De absorptie per os wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. De maximale nuchtere plasmaconcentratie wordt 0,5 – 1,5 uur na het innemen van de dosis bereikt. 90% van the steady-state spiegel wordt na 4-5 dagen bij één toediening per dag bereikt.

De plasmaconcentratie is evenredig met de dosis. Na toedienen van 200 mg van fluconazole, bedraagt de C_{max} ongeveer 4,6 mg/l en de plasmaconcentraties bij de steady-state na 15 dagen liggen rond 10 mg/l. Na toedienen van 400 mg fluconazole, bedraagt de C_{max} ongeveer 9 mg/l en de plasmaconcentraties bij de steady-state na 15 dagen liggen rond 18 mg/l.

Innemen van een dubbele dosis op dag 1 resulteert in plasmaconcentraties van ong. 90% van de steady-state op dag 2.

Distributie: het distributievolume stemt overeen met het totale lichaamswater. De proteïnebinding in plasma is laag (11-12%).

De concentratie in speeksel stemt overeen met de plasmaconcentratie. Bij patiënten met fungale meningitis bedraagt de concentratie van fluconazole in het cerebrospinaal vocht ong. 80% van de overeenstemmende plasmaconcentratie.

In het stratum corneum, de epidermis-dermis en in exocrien zweet worden hogere fluconazoleconcentraties bereikt in vergelijking met die in serum. Fluconazole accumuleert in het stratum corneum. Bij een dosis van 150 mg één maal per week, was de fluconazoleconcentratie in het stratum corneum na 2 dosissen 23,4 µg/g en 7 dagen na de tweede dosis nog steeds 7,1 µg/g.

Eliminatie: Fluconazole wordt hoofdzakelijk renaal uitgescheiden. Ong. 80% van de ingenomen dosis wordt met de urine in niet-gemetaboliseerde vorm uitgescheiden. De fluconazoleklaring is evenredig met de creatinineklaring. Circulerende metabolieten werden niet gevonden.

De halfwaardetijd in plasma bedraagt ongeveer 30 uur.

Kinderen elimineren fluconazole sneller dan volwassenen. De halfwaardetijd bij kinderen en adolescenten van 5-15 jaar ligt tussen 15,2-17,6 uur.

5.3 Preklinische gegevens

Preklinische gegevens van conventionele studies met herhaalde dosis / algemene toxiciteit, genotoxiciteit of carcinogeniciteit hebben geen speciale risico voor de mens aan het licht gebracht die niet reeds in andere secties van de SKP werden toegelicht.

In reproductie toxiciteit studies op ratten werd een verhoogde incidentie van hydronefrosis en uitbreiding van het nierbekken gemeld en de embryonale sterfte was toegenomen. Een verhoging van

de in anatomische variaties en uitgestelde ossificatie werd eveneens opgemerkt evenals verlengde baring en dystokie. In reproductie toxiciteit studies op konijnen werden abortussen genoteerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules, inhoud:

maïszetmeel
colloïdaal watervrij siliciumoxide
natriumlaurylsulfaat
magnesiumstearaat.

Capsule, omhulsel:

gelatine
patent blauw V (E131)
titanium dioxide (E171)
de 200 mg capsules bevatten eveneens azorubine (E122).

Drukinkt:

50mg capsules:

schellak
carbo medicinalis E153

100 mg en 200 mg capsules:

schellak
carbo medicinalis E153 (enkel zwarte inkt)
titanium dioxide E171 (enkel witte inkt)

150mg capsules:

schellak
carbo medicinalis E153 (enkel zwarte inkt)
erythrosine E127 (enkel blauw inkt)
briljant blauw E133 (enkel blauw inkt)

6.2 Gevallen van onvereenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25 °C. Bewaar in de oorspronkelijke container.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn verpakt in blisters uit PVC/PVdC/aluminum-folie.

Verpakkingsgrootten:

Presentatie

50 mg capsules: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 en 100 capsules

100 mg capsules: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 en 100 capsules

150 mg capsules: 1, 2, 4, 6, 10 en 20 capsules.

200 mg capsules: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 en 100 capsules.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking, en verwijdering (indien nodig)

Geen speciale vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)

Van-der-Smissen-Str. 1

D-22067 Hamburg

Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST