

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere ml oplossing bevat ook 0,15 mmol (3,5 mg) natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze, waterige oplossing

pH: 4,0 - 8,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fluconazole B. Braun is geïndiceerd voor de volgende schimmelinfecties (zie rubriek 5.1).

Fluconazole B. Braun is geïndiceerd in volwassenen voor de behandeling van:

- Cryptokokkenmeningitis (zie rubriek 4.4)
- Coccidioidomycose (zie rubriek 4.4).
- Invasieve candidiasis.
- Muceuze candidiasis (waaronder orofaryngeale candidiasis, oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis).
- Chronische orale atrofische candidiasis (kunstgebit pijnlijke mond) als mondhygiënische of topische behandeling onvoldoende is.

Fluconazole B. Braun is geïndiceerd in volwassenen voor de profylaxe van:

- Recidief van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met een hoog risico van herhaling.
- Recidief van orofaryngeale of oesofageale candidiasis bij patiënten die besmet zijn met HIV die een hoog risico op recidief hebben.
- Profylaxe van Candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie (zoals patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie krijgen of patiënten die een hemopoëtische stamceltransplantatie krijgen (zie rubriek 5.1)).

Fluconazole B. Braun is geïndiceerd in voldragen pasgeborenen, zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar oud:

Fluconazole B. Braun wordt gebruikt voor de behandeling van mucosale candidiasis (orofaryngeale, oesofageale), invasieve candidiasis, cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van Candida infecties bij immunocompromitteerde patiënten. Fluconazole B. Braun kan worden gebruikt als onderhoudstherapie ter voorkoming van recidief van cryptokokkenmeningitis bij kinderen met een hoog risico van herhaling (zie rubriek 4.4).

Behandeling mag worden ingesteld voordat de resultaten van de culturen en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn, maar zodra deze resultaten beschikbaar zijn, dient de anti-infectieuze behandeling dienovereenkomstig worden aangepast.

Er dient rekening te worden gehouden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antischimmelmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis moet gebaseerd zijn op de aard en ernst van de schimmelinfectie. De behandeling van infecties die meervoudige toediening vereisen, moet worden voortgezet tot klinische parameters of laboratoriumresultaten aangeven dat de actieve schimmelinfectie geweken is. Een ontoereikende behandelingsperiode kan ertoe leiden dat de actieve infectie terugkeert.

Volwassenen:

Indicaties		Dosering	Duur van de behandeling
Cryptococcosis	Behandeling van cryptokokkenmeningitis	Oplaaddosis: 400 mg op dag 1 Volgende dosis: 200 mg tot 400 mg eenmaal daags	Meestal ten minste 6 tot 8 weken. Bij levensbedreigende infecties kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 800 mg
	Onderhoudstherapie ter voorkoming van recidief van cryptokokkenmeningitis in patiënten met een hoog risico op herhaling.	200 mg eenmaal daags	Voor onbepaalde tijd een dagelijkse dosis van 200 mg
Coccidioidomycosis		200 mg tot 400 mg eenmaal daags	11 maanden tot 24 maanden of langer afhankelijk van de patiënt. 800 mg dagelijks kan worden overwogen voor sommige infecties en speciaal voor meningeale ziekte.
Invasieve candidiasis		Oplaaddosis: 800 mg op dag 1 Volgende dosis: 400 mg eenmaal daags	In het algemeen is de aanbevolen duur van de therapie voor candidemie voor 2 weken na de eerste negatieve bloedkweek en de resolutie van tekenen en symptomen toe te schrijven aan

			candidemie
Behandeling van mucosale candidiasis	Orofaryngeale candidiasis	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal daags	7 tot 21 dagen (totdat orofaryngeale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt in patiënten met een ernstig aangetast immuunsysteem.
	Oesofageale candidiasis	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal daags	14 tot 30 dagen (totdat oesofageale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen worden gebruikt in patiënten met een ernstig aangetast immuunsysteem.
	Candidurie	200 mg tot 400 mg eenmaal daags	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen worden gebruikt in patiënten met een ernstig aangetast immuunsysteem.
	Chronische atrofische candidiasis	50 mg eenmaal daags	14 dagen
	Chronische mucocutane candidiasis	50 mg tot 100 mg eenmaal daags	Tot 28 dagen. Langere periodes zijn afhankelijk van zowel de ernst van de infectie of onderliggende immuunsysteem aantasting en infectie
Voorkomen van recidief van mucosale candidiasis bij patiënten die besmet zijn met HIV die een hoog risico op recidief hebben.	Orofaryngeale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal daags of 200 mg 3 keer per week	Voor onbepaalde tijd bij patiënten met chronische immuunsuppressie
	Oesofageale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal daags of 200 mg 3 keer per week	Voor onbepaalde tijd bij patiënten met chronische immuunsuppressie
Profylaxe van candidiasis bij patiënten met langdurige neutropenie		200 mg tot 400 mg eenmaal daags	De behandeling moet enkele dagen voor het verwachte optreden van neutropenie aanvangen en doorgaan gedurende 7 dagen na het herstel van neutropenie nadat de neutrofielentelling meer dan 1.000 cellen per mm ³ bedraagt.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Dosering moet worden aangepast gebaseerd op de nierfunctie (zie 'Verminderde nierfunctie').

Verminderde nierfunctie

Fluconazole B. Braun wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine als een onveranderde actieve stof. Er zijn geen aanpassingen nodig in de enkelvoudige dosis therapie. In patiënten (waaronder de pediatrie populatie) met verminderde nierfunctie die meerdere dosis van fluconazol ontvangen, moet een initiële dosis van 50 mg tot 400 mg worden gegeven gebaseerd op de aanbevolen dagelijkse dosis voor de indicatie. Na deze initiële dosis, moet de dagelijkse dosis (in overeenstemming met de indicatie) worden gebaseerd op de volgende tabel:

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

Patiënten die hemodialyse ondergaan, moeten 100 % van de aanbevolen dosis krijgen na elke dialyse; op niet-dialysedagen moeten patiënten een lagere dosis krijgen op basis van hun creatinineklaring.

Verminderde leverfunctie

Beperkte gegevens zijn beschikbaar in patiënten met verminderde leverfunctie en daarom moet fluconazol met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met leverdysfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pediatrie populatie

Een maximum dosis van 400 mg dagelijks mag niet worden overschreden in de pediatrie populatie.

Zoals bij soortgelijke infecties bij volwassenen, is de duur van de behandeling gebaseerd op de klinische en mycologische respons. Fluconazole B. Braun wordt toegediend als een enkele dosis.

Voor pediatrie patiënten met een verminderde nierfunctie, zie dosering in "Verminderde nierfunctie". De farmacokinetiek van fluconazol is niet onderzocht in de pediatrie populatie met nierinsufficiëntie (voor 'voldragen pasgeborenen', die vaak voornamelijk nieronrijpheid vertonen zie hieronder).

Zuigelingen, peuters en kinderen (van 28 dagen tot 11 jaar oud):

Indicatie	Dosering	Aanbevelingen
- Mucosale candidiasis	Initiële dosis: 6 mg/kg Volgende dosis: 3 mg/kg eenmaal daags	Initiële dosis kan worden gebruikt op de eerste dag om sneller een steady state te bereiken.
- Invasieve candidiasis - Cryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 tot 12 mg/kg eenmaal daags	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
- Onderhoudstherapie ter voorkoming van recidief van cryptokokkenmeningitis in kinderen met een hoog risico op herhaling.	Dosis: 6 mg/kg eenmaal daags	Afhankelijk van de ernst van de ziekte

- Profylaxe van <i>Candida</i> in immuungecompromitteerde patiënten	Dosis: 3 tot 12 mg/kg eenmaal daags	Afhankelijk van de omvang en duur van de geïnduceerde neutropenie (zie Dosering volwassenen)
---	-------------------------------------	--

Adolescenten (van 12 tot 17 jaar oud):

Afhankelijk van het gewicht en de puberale ontwikkeling, zal de arts moeten vaststellen welke dosering (volwassenen of kinderen) het meest toepasselijk is. Klinische gegevens laten zien dat kinderen een hogere fluconazol klaring hebben dan is waargenomen bij volwassenen. Een dosis van 100, 200 en 400 mg in volwassenen correspondeert met een 3, 6 en 12 mg/kg dosis in kinderen om een vergelijkbare systemische blootstelling te verkrijgen.

Voldragen pasgeborenen (0 tot 27 dagen):

Pasgeborenen scheiden fluconazol langzaam uit.

Er zijn weinig farmacokinetische gegevens om deze dosering te ondersteunen in voldragen pasgeborenen (zie rubriek 5.2).

Leeftijdsgroep	Dosering	Aanbevelingen
Voldragen pasgeborenen (0 tot 14 dagen)	De zelfde mg/kg dosis als voor zuigelingen, peuters en kinderen moet elke 72 uur worden gegeven.	Een maximum dosis van 12 mg/kg elke 72 uur mag niet worden overschreden.
Voldragen pasgeborenen (van 15 tot 27 dagen)	De zelfde mg/kg dosis als voor zuigelingen, peuters en kinderen moet elke 48 uur worden gegeven.	Een maximum dosis van 12 mg/kg elke 48 uur mag niet worden overschreden.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Fluconazole B. Braun kan oraal of via intraveneuze infusie worden toegediend, waarbij de route afhankelijk is van de klinische toestand van de patiënt. Bij het overstappen van de intraveneuze naar de orale route of *vice versa* is het niet nodig om de dagelijkse dosis te wijzigen. De arts moet de meest geschikte farmaceutische vorm en sterkte voorschrijven naar gelang leeftijd, gewicht en dosis.

Intraveneuze infusie moet worden toegediend met een snelheid die niet hoger is dan 10 ml/minuut.

Fluconazole B. Braun bestaat uit natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor infusie, elke 200 mg (100 ml fles) bevat 15 mmol Na⁺ en 15 mmol Cl⁻. Omdat Fluconazole B. Braun beschikbaar is als een verdunde natriumchloride oplossing, moet de infusiesnelheid aangepast worden bij patiënten met een natrium- of vochtbeperking.

Voor de wijze van behandeling van het product, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor verwante azoolderivaten of één van de hulpstoffen zoals vermeld in rubriek 6.1.

Gelijktijdige toediening van terfenadine is gecontra-indiceerd in patiënten die Fluconazole B. Braun ontvangen in multiële doses van 400 mg per dag of hoger gebaseerd op resultaten van een dosis interactie studie.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT interval verlengen en via het cytochroom P450 (CYP)3A4 gemetaboliseerd worden, zoals cisapride, astemizol, pimozide, kinidine en erythromycine is gecontra-indiceerd in patiënten die fluconazol ontvangen (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. Het bleek niet superieur te zijn aan griseofulvine en het totale slaagspercentage was minder dan 20 %. Daarom moet Fluconazole B. Braun niet gebruikt worden voor *tinea capitis*.

Cryptococcosis

Het bewijs voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van cryptococcosis van andere locaties (bijv. long-en cutane cryptococcosis) is beperkt, zodat geen doseringsaanbevelingen kunnen worden gegeven.

Diepe endemische mycosen

Het bewijs voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van andere vormen van endemische mycosen, zoals paracoccidioidomycosis, lymfocutane sporotrichose en histoplasmose is beperkt, zodat geen specifieke doseringsaanbevelingen kunnen worden gegeven.

Renale systeem

Fluconazole B. Braun moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Het is bekend dat ketoconazol bijnierinsufficiëntie kan veroorzaken. Dit kan ook voor fluconazol gelden, hoewel het zelden wordt gezien. Bijnierinsufficiëntie in verband met gelijktijdige behandeling met prednison wordt beschreven in rubriek 4.5 'Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen'.

Lever en galwegen

Fluconazol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met leverinsufficiëntie.

Fluconazol is geassocieerd met zeldzame gevallen van ernstige levertoxiciteit waaronder sterfgevallen, voornamelijk in patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen. In geval van fluconazol-geassocieerde levertoxiciteit werd er geen duidelijk verband gezien met totale dagelijkse dosis, duur van de behandeling, geslacht of leeftijd van de patiënt. Fluconazol levertoxiciteit is gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling.

Patiënten die tijdens de behandeling met fluconazol abnormale testwaarden voor de leverfunctie vertonen, moeten nauwlettend gecontroleerd worden op de ontwikkeling van ernstige leverbeschadigingen.

De patiënt moet worden geïnformeerd over symptomen die een aanwijzing kunnen zijn van ernstige levereffecten (belangrijk asthenie, anorexia, aanhoudende misselijkheid, braken en geelzucht). De behandeling met fluconazol moet onmiddellijk worden gestaakt en de patiënt moet een arts raadplegen.

Cardiovasculair systeem

Sommige azolen, met inbegrip van fluconazol, zijn in verband gebracht met een verlenging van het QT-interval op het electrocardiogram. Fluconazol veroorzaakt QT-verlenging via de remming van de rectificerende kaliumstroom (I_{kr}). De QT-verlenging veroorzaakt door andere geneesmiddelen (zoals amiodaron) kan worden versterkt via de remming van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Tijdens post-marketing surveillance zijn zeldzame gevallen van QT-verlenging en *torsades de pointes* gemeld bij patiënten die fluconazol innamen. Deze rapporten includeerden ernstig zieke patiënten met meerdere versturende risicofactoren zoals structurele hartziekten, verstoring van de elektrolytenbalans en gelijktijdige behandelingen die daaraan bijgedragen kunnen hebben.

Patiënten met hypokaliëmie en gevorderd hartfalen lopen een verhoogd risico op het optreden van levensbedreigende ventriculaire aritmieën en *torsades de pointes*.

Fluconazol moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten met deze potentiële pro-aritmische aandoeningen. Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-

interval verlengen en die worden gemetaboliseerd via het cytochroom P450 (CYP) 3A4 is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Halofantrine

Halofantrine is een substraat van CYP3A4 en kan het QTc-interval verlengen bij de aanbevolen dosis.. Het gelijktijdig gebruik van fluconazol en halofantrine is daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dermatologische reacties

In zeldzame gevallen, hebben patiënten tijdens de behandeling met fluconazol exfoliatieve huidreacties ontwikkeld zoals het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse. Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld. Aidspatiënten zijn meer vatbaar voor het ontwikkelen van ernstige huidreacties op talrijke geneesmiddelen. Wanneer zich een uitslag, die waarschijnlijk het gevolg is van fluconazol, ontwikkelt bij een patiënt die wordt behandeld voor een oppervlakkige schimmelinfectie dient men af te zien van verdere behandeling met dit middel. Indien patiënten met invasieve/systemische schimmelinfecties uitslag ontwikkelen moeten zij zorgvuldig geobserveerd worden. Indien blaasvormige huidreacties of *erythema* multiforme optreden moet de behandeling met fluconazol worden gestaakt.

Overgevoeligheid

In zeldzame gevallen werd anafylaxe gemeld (zie rubriek 4.3).

Candidiasis

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

Cytochroom P450

Fluconazol is een krachtige remmer van CYP2C9 en een matige remmer van CYP3A4. Fluconazol is ook een sterke remmer van CYP2C19. Patiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen van Fluconazol en geneesmiddelen met een smal therapeutisch window die gemetaboliseerd worden door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, moeten gecontroleerd worden. (zie rubriek 4.5).

Terfenadine

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,54 mg natrium per ml oplossing. Een infuusfles van 50 ml, 100 ml of 200 ml oplossing bevat respectievelijk 177 mg, 354 mg of 709 mg natrium, overeenkomend met respectievelijk 8,9 %, 17,7 % of 35,5 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen is gecontra-indiceerd:

- **Cisapride:**
Cardiovasculaire aandoeningen, waaronder *torsades de pointes*, zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met fluconazol en cisapride. Een gecontroleerde studie vond dat 200 mg fluconazol éénmaal daags gelijktijdig met 20 mg cisapride viermaal daags, een significante verhoging van cisapride in het plasma opleverde en een verlengd QTc-interval. Gelijktijdige behandeling met fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- **Terfenadine:**

Vanwege het voorkomen van ernstige hartritmestoornissen bijkomstig aan een verlenging van het QTc-interval in patiënten die gelijktijdig behandeld werden met azole antischimmel medicatie en terfenadine, zijn interactiestudies uitgevoerd. Een studie met een dagelijkse dosis van 200 mg fluconazol kon geen verlengd QTc-interval aantonen. Een andere studie met dagelijkse doses van 400 mg en 800 mg fluconazol liet zien dat fluconazol ingenomen in doses van 400 mg of meer de plasmawaarden van terfenadine significant verhoogt wanneer het gelijktijdig wordt ingenomen. Het gecombineerde gebruik van fluconazol in doses van 400 mg of meer met terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De gelijktijdige toediening van fluconazol in doses lager dan 400 mg per dag met terfenadine moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

- **Astemizol:**
Gelijktijdige toediening van fluconazol met astemizol kan de klaring van astemizol verlagen. De resulterende toegenomen plasmaconcentraties van astemizol kunnen leiden tot QT-verlenging en zeldzame gevallen van *torsades de pointes*. Gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- **Pimozide:**
Hoewel niet in vitro of in vivo bestudeerd, kan gelijktijdige toediening van fluconazol met pimozide resulteren in de remming van het pimozide metabolisme. Verhoogde pimozide plasmaconcentraties kunnen leiden tot QT-verlenging en zeldzame gevallen van *torsades de pointes*. Gelijktijdige toediening van fluconazol en pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- **Kinidine:**
Hoewel niet in vitro of in vivo bestudeerd, kan gelijktijdige toediening van fluconazol met kinidine resulteren in de remming van het kinidine metabolisme. Verhoogde pimozide plasmaconcentraties kunnen leiden tot QT-verlenging en zeldzame gevallen van *torsades de pointes*. Gelijktijdige toediening van fluconazol en kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
- **Erythromycine:**
Gelijktijdig gebruik van fluconazol en erythromycine heeft de mogelijkheid het risico van harttoxiciteit te verhogen (verlenging QT-interval, *torsades de pointes*) en als gevolg daarvan plotselinge hartdood. Gelijktijdige toediening van fluconazol en erythromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik met de volgende andere geneesmiddelen kan niet worden aanbevolen:

- **Halofantrine:**
Fluconazol kan de plasmaconcentraties van halofantrine verhogen vanwege een remmend effect op CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van fluconazol en halofantrine heeft de mogelijkheid het risico van harttoxiciteit te verhogen (verlenging QT-interval, *torsades de pointes*) en als gevolg daarvan plotselinge hartdood. Deze combinatie moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid moet worden betracht:

- **Amiodaron:**
Gelijktijdige toediening van fluconazol met amiodaron kan de QT-verlenging versterken. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer beide geneesmiddelen worden gecombineerd, met name bij hoge doses fluconazol (800 mg).

Gelijktijdig gebruik van de volgende andere geneesmiddelen leidt tot voorzorgsmaatregelen en aanpassingen van de dosis:

Effecten van andere geneesmiddelen op fluconazol

- **Hydrochloorthiazide:**
In een farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddeleninteracties leidde gelijktijdige toediening van meerdere doses hydrochloorthiazide aan gezonde vrijwilligers die fluconazol kregen, tot een

verhoging van de plasmaconcentratie van fluconazol met 40 %. Bij een effect van deze grootte is aanpassing van het doseringsregime van fluconazol bij personen die gelijktijdig diuretica krijgen, niet nodig.

- **Rifampicine:**

Gelijktijdige toediening van fluconazol en rifampicine leidde tot een 25 % verlaging van de AUC en een 20 % kortere halfwaardetijd voor fluconazol. In patiënten die gelijktijdig rifampicine kregen moet een verhoogde fluconazol dosis worden overwogen.

Interactiestudies hebben aangetoond dat wanneer oraal fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met voedsel, cimetidine, antacida of na totale lichaamsbestraling voor beenmerg transplantatie, er geen klinisch significante vermindering van fluconazol absorptie optreedt.

Effecten van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een krachtige remmer van cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 2C9 en een matige remmer van CYP3A4. Fluconazol is ook een sterke remmer van het iso-enzym CYP2C19. In aanvulling op de waargenomen/gedocumenteerde interacties hieronder genoemd, is er een risico op verhoogde plasmaconcentraties van andere stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 bij gelijktijdige toediening met fluconazol. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van deze combinaties en de patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Het enzym remmende effect van fluconazol houdt 4 – 5 dagen aan na stopzetting van fluconazol behandeling vanwege de lange halfwaardetijd van fluconazol (zie rubriek 4.3).

- **Abrocitinib:**

Fluconazol (remmer van CYP2C19, 2C9, 3A4) verhoogde de blootstelling aan de actieve helft van abrocitinib met 155 %. Indien abrocitinib gelijktijdig met fluconazol wordt toegediend, moet de dosis worden aangepast volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van abrocitinib.

- **Alfentanil:**

Bij gelijktijdige behandeling met fluconazol (400 mg) en alfentanil (20 µg/kg) bij gezonde vrijwilligers verdubbelde de AUC₁₀ van alfentanil waarschijnlijk door de remming van CYP3A4. Aanpassing van de dosis alfentanil kan noodzakelijk zijn.

- **Amitriptyline, nortriptyline:**

Fluconazol versterkt het effect van amitriptyline en nortriptyline. 5-nortriptyline en/of S-amitriptyline kunnen worden gemeten bij aanvang van de combinatiebehandeling en na één week. De dosis van amitriptyline/nortriptyline moet indien nodig worden aangepast.

- **Amfotericine B:**

Gelijktijdige toediening van fluconazol en amphotericine B in geïnfecteerde normale en immuundeficiënte muizen lieten de volgende resultaten zien: een klein aanvullend antischimmel effect bij systemische infectie met *C. albicans*, geen interactie bij intracraniale infectie met *Cryptococcus neoformans*, en antagonisme van de twee geneesmiddelen bij systemische infectie met *Aspergillus fumigatur*. De klinische significantie van resultaten verkregen in deze studies is onbekend.

- **Anticoagulantia:**

Tijdens post-marketing ervaring zijn, net als met andere azole antischimmelmiddelen, bloedingen (blauwe plekken, epistaxis, gastro-intestinale bloedingen, hematurie, en melaena) gerapporteerd in associatie met toenames in protrombinetijd bij patiënten die fluconazol kregen samen met warfarine. Bij gelijktijdige toediening van fluconazol en warfarine, nam de protrombinetijd tot tweemaal toe, waarschijnlijk door een remming van het warfarinemetabolisme door CYP2C9. Bij patiënten die cumarine- of indanedion-antistollingsmiddelen gelijktijdig krijgen met fluconazol moet de protrombinetijd nauwkeurig gecontroleerd worden. Dosisaanpassing van het antistollingsmiddel kan noodzakelijk zijn.

- **Benzodiazepinen (kortwerkend, nl. midazolam, triazolam):**
Na orale toediening van midazolam, resulteerde fluconazol in substantiële stijgingen van midazolam concentraties en psychomotorische effecten. Gelijktijdige orale inname van fluconazol 200 mg en midazolam 7,5 mg verhoogde de AUC van midazolam met een factor 3,7 en de halfwaardetijd van midazolam met een factor 2,2.
Bij gelijktijdige orale toediening van fluconazol 200 mg per dag en triazolam 0,25 mg waren de AUC en de halfwaardetijd van triazolam verhoogd met een factor van respectievelijk 4,4 en 2,3. Verlengde en versterkte effecten van triazolam zijn waargenomen bij gelijktijdige behandeling met fluconazol. Als gelijktijdige benzodiazepine behandeling nodig is in patiënten die worden behandeld met fluconazol, moet overwogen worden de benzodiazepine dosis te verminderen en de patiënten moeten op de juiste wijze worden gecontroleerd.
- **Carbamazepine:**
Fluconazol remt het metabolisme van carbamazepine en er werd een stijging van serum carbamazepine met 30 % waargenomen. Er is een risico op het ontwikkelen van carbamazepinetoxiciteit. Aanpassing van de carbamazepine dosis kan noodzakelijk zijn afhankelijk van de concentratie metingen/effect.
- **Calciumkanaalblokkers:**
Bepaalde calciumkanaalantagonisten (nifedipine, isradipine, nocardipine, amlodipine, verapamil en felodipine), worden door CYP 3A4 gemetaboliseerd. Fluconazol heeft de mogelijkheid de systemische blootstelling aan de calciumkanaalantagonisten te verhogen. Regelmatige controle op bijwerkingen wordt aanbevolen.
- **Celecoxib:**
Bij een gelijktijdig toediening van fluconazol (200 mg dagelijks) met celecoxib (200 mg), nam de C_{max} en AUC van celecoxib toe met respectievelijke 68 % en 134 %. Een halvering van de dosis voor celecoxib kan nodig zijn in combinatie met fluconazol.
- **Cyclofosfamide:**
Combinatietherapie met cyclofosfamide en fluconazol resulteert in een toename van serum bilirubine en serum creatinine. De combinatie kan worden gebruikt wanneer extra aandacht wordt gegeven aan het risico van verhoogde serum bilirubine en serum creatinine.
- **Fentanyl:**
Er is een dodelijk geval van fentanyl intoxicatie als gevolg van mogelijke fentanyl fluconazol interactie gemeld. Bovendien werd in gezonde vrijwilligers aangetoond dat fluconazol de eliminatie van fentanyl significant vertraagt. Verhoogde concentratie fentanyl kan leiden tot respiratoire depressie. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd vanwege het mogelijke risico op respiratoire depressie. Aanpassing van de dosering van fentanyl kan nodig zijn.
- **HMG-CoA-reductase-remmers:**
Het risico op myopathie en rhabdomyolyse neemt (dosisafhankelijk) toe als fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met HMG-CoA-reductase-remmers die gemetaboliseerd worden via CYP3A4 zoals atorvastatine of simvastatine, of door CYP2C9 zoals fluvastatine (verminderd levermetabolisme van de statine). Als gelijktijdige behandeling nodig is, moet de patiënt worden geobserveerd op symptomen van myopathie en rhabdomyolyse, en creatinekinase moet worden gecontroleerd. HMG-CoA reductase-remmers moeten worden stopgezet als de CK-spiegels een duidelijke stijging vertonen of als myopathie of rhabdomyolyse gediagnosticeerd of vermoed wordt. Er kunnen lagere doses HMG-CoA-reductase-remmers nodig zijn, volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van de statines.
- **Ibrutinib:**
Matige remmers van CYP3A4, zoals fluconazol, verhogen de plasmaconcentraties van ibrutinib en kunnen het risico op toxiciteit verhogen. Indien de combinatie niet kan worden vermeden, moet de dosis ibrutinib worden verlaagd tot 280 mg eenmaal daags (twee capsules) voor de duur van het gebruik van de remmer en moet nauwlettende klinische controle worden geboden.

- **Ivacaftor (alleen of gecombineerd met geneesmiddelen in dezelfde therapeutische klasse):**
Gelijktijdige toediening met ivacaftor, een cystische fibrose transmembraangeleidingsregulator (CFTR)-potentiator, verhoogde de blootstelling aan ivacaftor met een factor 3 en blootstelling aan hydroxymethyl-ivacaftor (M1) met een factor 1,9. Een verlaging van de dosis ivacaftor (alleen of gecombineerd) is noodzakelijk volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van ivacaftor (alleen of gecombineerd).

- **Immunosuppressiva (d.w.z. ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus):**
 - **Ciclosporine:**
Fluconazol verhoogt de concentratie en AUC van ciclosporine significant. Tijdens gelijktijdige behandeling met fluconazol 200 mg dagelijks en ciclosporine (2,7 mg/kg/dag) was er een 1,8-voudige toename in de ciclosporine AUC. Deze combinatie kan worden gebruikt als de ciclosporine dosis wordt verlaagd afhankelijk van de ciclosporine concentratie.

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

 - **Sirolimus:**
Fluconazol verhoogt de plasmaconcentratie van sirolimus waarschijnlijk door de remming van het metabolisme van sirolimus via CYP3A4 en P-glycoproteïne. Deze combinatie kan worden gebruikt als de dosering van sirolimus wordt aangepast afhankelijk van effect/concentratie metingen.

 - **Tacrolimus:**
Fluconazol kan de serumconcentratie van oraal toegediend tacrolimus tot 5 keer verhogen door remming van het tacrolimus metabolisme via CYP3A4 in de darmen. Geen significante farmacokinetische veranderingen zijn waargenomen als tacrolimus intraveneus wordt toegediend. Verhoogde tacrolimuswaarden worden geassocieerd met nefrotoxiciteit. De dosis van oraal toegediend tacrolimus moet worden verlaagd afhankelijk van de tacrolimus concentratie.

- Losartan:**
Fluconazol remt het metabolisme van losartan naar zijn actieve metaboliet (E-3174), die verantwoordelijk is voor een groot deel van het angiotensine II-receptor antagonisme dat tijdens de behandeling met losartan optreedt. Patiënten moeten hun bloeddruk voortdurend laten monitoren.

- **Lurasidon:**
Matige remmers van CYP3A4, zoals fluconazol, kunnen de plasmaconcentraties van lurasidon verhogen. Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moet de dosis lurasidon worden verminderd volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van lurasidon.

- **Methadon:**
Fluconazol kan de serumconcentratie van methadon verhogen. Aanpassing van de methadon dosis kan noodzakelijk zijn.

- **Niet-steroidale ontstekingsremmers:**
De C_{max} en AUC van flurbiprofen was toegenomen met respectievelijk 23 % en 81 % wanneer gelijktijdig toegediend met fluconazol vergeleken met de toediening van alleen flurbiprofen. Op dezelfde wijze was de C_{max} en AUC van farmacologische actieve isomeer [S-(+)-ibuprofen] toegenomen met respectievelijk 15 % en 82 % wanneer fluconazol tegelijkertijd was toegediend met racemisch ibuprofen (400 mg) vergeleken met toediening van racemisch ibuprofen alleen. Hoewel niet specifiek bestudeerd, heeft fluconazol de mogelijkheid om de systemische

blootstelling van andere NSAIDs die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 (bijv. naproxen, lomoxicam, meloxicam, diclofenac) te verhogen. Regelmatige controle op bijwerkingen en toxiciteit die verband houden met NSAIDs is aanbevolen. Aanpassing van de NSAID dosis kan nodig zijn.

- **Olaparip:**

Matige remmers van CYP3A4, zoals fluconazol, verhogen de plasmaconcentraties van olaparib; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen. Indien de combinatie niet kan worden vermeden, moet de dosis olaparib worden beperkt tot 200 mg tweemaal daags.

- **Fenytoïne:**

Fluconazol remt het levermetabolisme van fenytoïne. Herhaaldelijke gelijktijdige intraveneuze toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne veroorzaakte een toename van de fenytoïne AUC₂₄ met 75 % en van C_{min} met 128 %. Bij gelijktijdige toediening moet de fenytoïne serumconcentratie gecontroleerd worden om fenytoïnetoxiciteit te voorkomen.

- **Prednison:**

Er was een casusrapport van een levertransplantatiepatiënt aan wie prednison toegediend werd, die een Addison-crisis kreeg toen een behandeling met fluconazol van drie maanden stopgezet werd. Het stoppen van fluconazol veroorzaakte waarschijnlijk een stijging van de CYP3A4-activiteit, waardoor de afbraak van prednison toenam. Patiënten die een lange termijn behandeling met fluconazol en prednison ondergaan, moeten nauwlettend worden gecontroleerd en gevolgd op symptomen van bijnier insufficiëntie zodra met fluconazol gestopt wordt.

- **Rifabutine:**

Fluconazol verhoogt de serumconcentraties van rifabutin wat leidt tot een verhoging van de AUC van rifabutin tot 80 %. Er zijn meldingen van uveïtis in patiënten aan wie gelijktijdig fluconazol en rifabutin was toegediend. In combinatie therapie, dienen de symptomen van rifabutine toxiciteit in acht te worden gehouden.

- **Saquinavir:**

Fluconazol verhoogt de AUC en C_{max} van saquinavir met ongeveer 50 % en 55 %, respectievelijk vanwege remming van saquinavir's levermetabolisme door CYP3A4 en remming van P-glycoproteïne. Interactie met saquinavir/ritonavir is niet bestudeerd en kan nog sterker zijn. Aanpassing van de dosis van sequinavir kan noodzakelijk zijn.

- **Sulfonylureums:**

Er is aangetoond dat fluconazol bij gezonde vrijwilligers de serumhalfwaardetijd verlengt van gelijktijdige toediende orale sulfonylureumderivaten (bijv. chloorpropamide, glibenclamide, glipizide en tolbutamide). Bloedglucosespiegels moeten frequent worden gecontroleerd en gepaste vermindering van de sulfonylureumdosis is aanbevolen..

- **Theofylline:**

In een placebo-gecontroleerd interactie-onderzoek resulteerde de toediening van fluconazol 200 mg gedurende 14 dagen in een 18 % verlaging in de gemiddelde plasmaklaring van theofylline. Patiënten aan wie hoge doses theofylline toegediend worden, of die om andere redenen een verhoogd risico op theofyllinetoxiciteit hebben, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en gevolgd op de symptomen van theofylline toxiciteit. Indien nodig, moet de therapie worden aangepast.

- **Tofacitinib:**

De blootstelling aan tofacitinib wordt verhoogd wanneer tofacitinib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die leiden tot zowel matige remming van CYP3A4 als sterke remming van CYP2C19 (bijvoorbeeld fluconazol). Daarom wordt het aanbevolen om de dosis tofacitinib te verlagen tot 5 mg eenmaal daags wanneer het wordt gecombineerd met deze geneesmiddelen.

- **Tolvaptan:**

De blootstelling aan tolvaptan wordt aanzienlijk verhoogd (200 % in AUC; 80 % in C_{max}) wanneer tolvaptan, een CYP3A4-substraat, gelijktijdig wordt toegediend met fluconazol, een matige CYP3A4-remmer, met het risico op een aanzienlijke toename in bijwerkingen, in het bijzonder aanzienlijke diurese, dehydratie en acuut nierfalen. In geval van gelijktijdig gebruik moet de dosis tolvaptan worden verlaagd volgens de instructies in de voorschrijfinformatie van tolvaptan en moet de patiënt regelmatig worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen die gepaard gaan met tolvaptan.

- **Vinca alkaloiden:**

Hoewel niet bestudeerd, kan fluconazol de plasmawaarden van vinca alkaloiden (bijv. vincristine en vinblastine) verhogen en leiden tot neurotoxiciteit, wat mogelijk ontstaat door een remmend effect op CYP3A4.

- **Vitamine A:**

Gebaseerd op een casus-rapport bij één patiënt die een combinatiebehandeling kreeg met all-trans-retinoïde zuur (een zuurvorm van vitamine A) en fluconazol, waar zich CZS-gerelateerde bijwerkingen ontwikkelden in de vorm van pseudotumor cerebri, die verdwenen na stopzetting van de behandeling met fluconazol. Deze combinatie kan worden gebruikt, maar men dient rekening te houden met de incidentie van CZS-gerelateerde bijwerkingen.

- **Voriconazole (CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer):**

Gelijktijdige orale toediening van voriconazole (400 mg Q12h voor 1 dag en dan 200 mg Q12h voor 2,5 dagen) en fluconazol (400 mg op dag 1 en dan 200 mg Q24h voor 4 dagen) aan 8 gezonde mannelijke proefpersonen resulteerde in een toename in C_{max} en AUC \uparrow van voriconazole met een gemiddelde van respectievelijk 57 % (90 % CI: 20 % - 107 %) en 79 % (90 % CI: 40 % - 128 %). De gereduceerde dosis en/of frequentie van voriconazole en fluconazol dat dit effect teniet zou doen is niet vastgesteld. Controle op voriconazole geassocieerde bijwerkingen wordt aanbevolen als voriconazole opeenvolgend na fluconazol wordt gebruikt.

- **Zidovudine:**

Fluconazol verhoogt de C_{max} en AUC van zidovudine met respectievelijk 84 % en 74 % vanwege een ongeveer 45 % afname in de orale zidovudineklaring. De halfwaardetijd van zidovudine was eveneens verlengd met ongeveer 128 % na combinatie behandeling met fluconazol. Patiënten die deze combinatie ontvangen moeten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van zidovudine-gerelateerde bijwerkingen. Vermindering van de zidovudinedosis moet worden overwogen.

- **Azithromycine:**

Een open-label, gerandomiseerde drieweg cross-over studie bij 18 gezonde proefpersonen bepaalde het effect van een enkele 1.200 mg orale dosis van azithromycine op de farmacokinetiek van een enkele 800 mg orale dosis fluconazol evenals de effecten van fluconazol op de farmacokinetiek van azithromycine. Er was geen significante farmacokinetische interactie tussen fluconazol en azithromycine.

- **Orale contraceptiva:**

Er zijn twee farmacokinetische studies uitgevoerd waarin orale contraceptiva gecombineerd zijn met herhaalde doses fluconazol. De toediening van 50 mg fluconazol had geen specifieke invloed op de hormoonspiegels. Bij een dagelijkse dosis van 200 mg fluconazol nam de AUC van ethinylestradiol en levonorgestrel toe met respectievelijk 40 % en 24 %. Daarom is het onwaarschijnlijk dat meervoudige dosering van fluconazol effect heeft op de werkzaamheid van de gecombineerde orale contraceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Alvorens de behandeling te starten moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Na een behandeling met een enkelvoudige dosis wordt voorafgaand aan een zwangerschap een wash-outperiode van één week (overeenkomend met 5-6 halfwaardetijden) aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Bij langere behandelingskuren kan bij vrouwen die zwanger kunnen worden zo nodig anticonceptie worden overwogen, te gebruiken gedurende de hele behandelingsperiode en één week na de laatste dosis.

Zwangerschap

Observationele onderzoeken wijzen dat er sprake kan zijn van een verhoogd risico op spontane abortus bij vrouwen die zijn behandeld met fluconazole tijdens het eerste en / of tweede trimester in vergelijking met vrouwen die niet werden behandeld met fluconazol of die tijdens dezelfde periode werden behandeld met topische azolen..

Gegevens afkomstig van enkele duizenden zwangere vrouwen die werden behandeld met een cumulatieve dosis van ≤ 150 mg fluconazol, toegediend in het eerste trimester, laten geen stijging zien van het totale risico op misvormingen in de foetus. In één groot observationeel cohortonderzoek was de blootstelling aan oraal fluconazol in het eerste trimester geassocieerd met een licht gestegen risico op musculoskeletale misvormingen, overeenkomend met ongeveer 1 extra geval per 1.000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses ≤ 450 mg, vergeleken met vrouwen die werden behandeld met topische azolen, en met ongeveer 4 extra gevallen per 1.000 vrouwen die werden behandeld met cumulatieve doses die hoger waren dan 450 mg. Het gecorrigeerde relatieve risico was 1,29 (95 %-BI: 1,05 tot 1,58) voor 150 mg oraal fluconazol en 1,98 (95 %-BI: 1,23 tot 3,17) voor doses die hoger waren dan 450 mg fluconazol.

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

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

Fluconazol in standaarddoses en tijdens korte termijn behandelingen mag tijdens zwangerschap niet worden toegediend tenzij het gebruik duidelijk noodzakelijk is.

Fluconazol in hoge doses en/of tijdens verlengde doseringsschema's mag tijdens zwangerschap niet worden toegediend behalve bij levensbedreigende infecties.

Borstvoeding

Fluconazol komt terecht in de moedermelk en bereikt concentraties die vergelijkbaar zijn met die in plasma (zie rubriek 5.2). Borstvoeding mag worden voortgezet na eenmalig gebruik van 150 mg fluconazol. Borstvoeding wordt afgeraden na herhaald gebruik of na hoge dosis fluconazol.

De voordelen van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid moeten in overweging worden genomen naast de klinische behoefte aan fluconazol van de moeder en eventuele potentiële nadelige effecten op het met moedermelk gevoede kind van dit geneesmiddel of van de onderliggende aandoening van de moeder.

Vruchtbaarheid

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

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van Fluconazole B. Braun op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd over de mogelijkheid van duizeligheid of epileptische aanvallen (zie rubriek 4.8) wanneer Fluconazole B. Braun gebruikt wordt en moeten worden geadviseerd geen auto te rijden of machines te bedienen als een van deze symptomen voorkomt.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De meest voorkomende bijwerkingen ($> 1/10$) zijn hoofdpijn, buikpijn, diarree, misselijkheid, overgeven, verhoging van alanine aminotransferase, verhoging van aspartaat aminotransferase, verhoging van alkaline fosfatase en uitslag.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gerapporteerd tijdens behandeling met fluconazol en kunnen in de volgende frequenties voorkomen:

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 ($< 1/10.000$)

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Orgaan systeem klasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Anemie	Agranulocytosis, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reacties	
Voeding- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	
Psychische stoornissen		Slapeloosheid, slaperigheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Epileptische aanvallen, duizeligheid, paresthesie, smaakverstoringen	Beven	
Oor- en labyrint-aandoeningen		Vertigo		

Hartaandoeningen			Torsades des Pointes) (zie rubriek 4.4), QT-verlenging ,	
Maagdarmstelsel aandoeningen	Braken, misselijkheid buikpijn, diarree	Dyspepsie, flatulentie, constipatie, droge mond		
Lever- en gal-aandoeningen	Verhoging van alanine aminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoging van aspartaat aminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoging van alkaline fosfatase in het bloed (zie rubriek 4.4)	Cholestasis (zie rubriek 4.4), geelzucht (zie rubriek 4.4), toename van de 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 onderhuid-aandoeningen	Uitslag (zie rubriek 4.4)	Huidaandoeningen veroorzaakt door medicatie* (zie rubriek 4.4), urticaria (zie rubriek 4.4), pruritis, toename zweten	Toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4), Stevens-Johnson syndroom (zie rubriek 4.4), acute gegeneraliseerde exanthe-mateuze pustulosis (zie rubriek 4.4), exfoliatieve huidaandoeningen, angio-oedeem, gelaats-oedeem, alopecie	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, gevoel van onwel zijn, asthenie, koorts		

*waaronder 'Fixed drug'-eruptie

Pediatische patiënten

Het patroon en voorkomen van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen beschreven tijdens pediatisch klinische studies zijn vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn meldingen van overdosering met fluconazol, waarbij hallucinaties en uitgesproken paranoïd gedrag werd gerapporteerd.

Behandeling

In geval van een overdosering kan een symptomatische behandeling (met ondersteunende maatregelen en indien noodzakelijk een maagspoeling) voldoende zijn. Fluconazol wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de urine. Een geforceerde volume diurese kan waarschijnlijk de eliminatiesnelheid verhogen. Een hemodialysesessie van 3 uur vermindert de plasmaconcentratie met ongeveer 50 %.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazoolderivaten
ATC-code: J02AC01

Werkingsmechanisme

Fluconazol behoort tot de triazoolklasse van de antimycotica. Het belangrijkste werkingsmechanisme is de remming van de schimmel cytochroom P-450 gemedieerde 14-alpha-lanosterol demethylatie, een essentiële stap in de ergosterol biosynthese in schimmels. De opstapeling van 14-alpha-methylsterolen correleert met het daaropvolgende verlies van ergosterol in de celmembraan van de schimmel en kan verantwoordelijk zijn voor de antischimmel activiteit van fluconazol. Van fluconazol is aangetoond dat het meer selectief is voor de cytochroom P450-enzymen van schimmels dan voor verscheidene cytochroom P450-enzym systemen van zoogdieren.

Fluconazol 50 mg dagelijks gegeven voor ten hoogste 28 dagen toonde geen effect op de testosteron plasmaconcentraties in mannen of steroïde concentraties in vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Fluconazol 200 mg tot 400 mg dagelijks heeft geen klinisch significant effect op endogene steroïde waarden of op ACTH gestimuleerde respons in gezonde mannelijke vrijwilligers. Interactiestudies met antipyriene tonen aan dat enkele of meervoudige doses van flucomazol 50 mg het metabolisme van deze stof niet aantasten.

Gevoeligheid in vitro

In vitro, vertoont fluconazol antifungale werking tegen de meeste klinisch voorkomende *Candida* soorten (waaronder ook *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* toont verlaagde gevoeligheid voor fluconazol, terwijl *C. krusei* en *C. auris* resistent zijn tegen fluconazol. De MIC's en epidemiologische cut-offwaarde (ECOFF) van fluconazol voor *C. guilliermondii* zijn hoger dan voor *C. albicans*.

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

Farmacokinetische/farmacodynamische verhouding

In dierstudies is er een correlatie tussen de MIC-waarden en de werkzaamheid tegen experimentele mycosen veroorzaakt door *Candida* soorten. In klinische studies is er een bijna 1:1 lineair verband tussen de AUC en de dosis van fluconazol. Er is ook een direct, hoewel onvolledig verband tussen de AUC of dosering en een succesvolle klinische respons van orale candidose en in mindere mate candidemie op de behandeling. Genezing van infecties veroorzaakt door stammen met een hogere fluconazol MIC is minder waarschijnlijk.

Resistentiemechanismen

Candida spp hebben een aantal weerstand mechanismen ontwikkeld tegen azole antimycotica. Van schimmelstammen die een of meer van deze resistentiemechanismen ontwikkeld hebben, is bekend dat zij hoge minimaal remmende concentraties (MIC) hebben tegen fluconazol wat nadelige gevolgen heeft voor de in vivo en klinische werkzaamheid.

In gewoonlijk gevoelige *Candida*-soorten betreft het vaakst aangetroffen mechanisme van resistentieontwikkeling de doelenzymen van de azolen, die verantwoordelijk zijn voor de biosynthese van ergosterol. Resistentie kan worden veroorzaakt door mutatie, verhoogde productie van een enzym, geneesmiddel-effluxmechanismen, of de ontwikkeling van compenserende routes.

Er zijn meldingen geweest van superinfectie met *Candida* soorten anders dan *C. albicans*, die vaak van nature verminderd gevoelig zijn voor fluconazol (*C. glabrata*) of resistent zijn tegen fluconazol (bijv. *C. krusei*, *C. auris*). Voor dergelijke infecties kan een andere antifungale therapie noodzakelijk zijn.

De resistentiemechanismen zijn niet volledig opgehelderd in sommige intrinsiek resistente (*C. krusei*) of opkomende (*C. auris*) soorten van *Candida*.

Breekpunten (volgens EUCAST)

Gebaseerd op analyses van farmacokinetische / farmacodynamische (PK / PD) gegevens, gevoeligheid *in vitro* en klinische respons, heeft EUCAST-AFST (Europees comité voor testen van antimicrobiële gevoeligheid - Subcomité voor testen van antifungale gevoeligheid) breekpunten bepaald voor fluconazol voor *Candida*-soorten (EUCAST Fluconazol rationale document (2020)-versie 3; Europees comité voor testen van antimicrobiële gevoeligheid, antischimmelmiddelen, breekpunttabellen voor interpretatie van MIC's, versie 10.0, geldig vanaf 2020-02-04). Deze zijn onderverdeeld in niet-soort gerelateerde breekpunten, die voornamelijk zijn bepaald op basis van PK / PD gegevens en onafhankelijk zijn van MIC distributies van specifieke soorten en species gerelateerde breekpunten voor die soorten die het meest vaak geassocieerd met menselijke besmetting. Deze breekpunten zijn weergegeven in onderstaande tabel:

Anti-schimmel	Soort-gerelateerde breekpunten-related breakpoints (S≤/R>) in mg/l						Niet soort-gerelateerde breekpunten ^A
							S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsolosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Gevoelig, R = Resistent

A = Niet-soort gerelateerde breekpunten zijn voornamelijk bepaald op basis van PK / PD gegevens en zijn onafhankelijk van MIC distributies van specifieke soorten. Ze zijn alleen van toepassing voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.

-- = Gevoeligheidstest niet aan te raden omdat de soort slecht reageert op de behandeling met het geneesmiddel

* = De hele *C. glabrata* bevindt zich in categorie I. MIC's tegen *C. glabrata* moeten worden geïnterpreteerd als resistent wanneer ze boven 16 mg/l uitkomen. Gevoeligheids categorie (≤ 0,001 mg/l) is er simpelweg om misclassificatie van "I"-stammen als "S"-stammen te vermijden. I - Gevoelig, verhoogde blootstelling: een micro-organisme wordt gecategoriseerd als 'gevoelig, verhoogde blootstelling' wanneer er een grote waarschijnlijkheid is van therapeutisch succes omdat blootstelling aan de stof verhoogd is door aanpassing van het doseringsschema of door zijn concentratie op de plaats van de infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van fluconazol na intraveneuze of orale toediening zijn vergelijkbaar.

Absorptie

Na orale toediening wordt fluconazol goed geabsorbeerd en bedragen de plasmaspiegels (en systemische beschikbaarheid) meer dan 90 % van de concentratie die bereikt wordt na intraveneuze toediening. Orale absorptie wordt niet beïnvloed door gelijktijdige inname van voedsel. Piek plasmaconcentraties in nuchtere toestand worden 0,5 en 1,5 uur post-dosis bereikt. Plasmaconcentraties zijn evenredig aan de dosis. 90 % steady-state niveaus zijn bereikt na 4 - 5 dagen na meerdere eenmaaldaagse toediening. Door toediening van een oplaaddosis (op dag 1) van tweemaal de gebruikelijke dagelijkse dosis kunnen de plasmaspiegels de 90 % steady-state spiegels benaderen op dag 2.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van fluconazol benadert het totale lichaamswater. De eiwitbinding in plasma is laag (11 % - 12 %)

Fluconazol bereikt een goede penetratie van alle onderzochte lichaamsvloeistoffen. De fluconazol waarden in speeksel en sputum zijn vergelijkbaar met de plasmawaarden. Bij patiënten met schimmelmeningitis bedragen de fluconazol waarden in het CSF ongeveer 80 % van de overeenkomstige plasmawaarden.

Hoge huidconcentraties van fluconazol, boven de serumconcentratie, worden bereikt in het stratum corneum, de epidermis-dermis en eccrine zweet. Fluconazol hoopt zich dan op in het stratum corneum. Bij een dosis van 50 mg eenmaal daags, was de concentratie van fluconazol na 12 dagen 73 µg/g en 7 dagen na het staken van de behandeling was de concentratie nog 5,8 µg/g. Met de 150 mg eenmaal per week dosis, was de concentratie van fluconazol in het stratum corneum op dag 7 23,4 µg/g en 7 dagen na de tweede dosis 7,1 µg/g.

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

Biotransformatie

Fluconazol wordt slechts in lichte mate afgebroken. Slechts 11 % van een radioactieve dosis wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden in de urine. Fluconazol is een selectieve remmer van de isoenzymen CYP2C9 en CYP3A4 (zie rubriek 4.5). Fluconazol is ook een sterke remmer van het isoenzym CYP2C19.

Eliminatie

Plasma-eliminatie halfwaardetijd voor fluconazol is ongeveer 30 uur. De belangrijkste route van excretie zijn de nieren, met ongeveer 80 % van de toegediende dosis in de urine als onveranderd geneesmiddel. Fluconazol klaring is evenredig met de creatinineklaring. Er is geen bewijs van circulerende metabolieten.

De lange plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol vormt de basis voor een enkele dosis therapie voor vaginale candidiasis, een keer per dag en eenmaal per week dosering voor andere indicaties.

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 20 ml/min) nam de halfwaardetijd toe van 30 tot 98 uur. Bijgevolg is een verlaging van de dosis nodig. Fluconazol kan door hemodialyse worden

verwijderd en in mindere mate door peritoneale dialyse. Na drie uur hemodialyse wordt ongeveer 50 % van fluconazol geëlimineerd uit het bloed.

Farmacokinetiek tijdens borstvoeding

In een farmacokinetisch onderzoek bij tien vrouwen die borstvoeding gaven, die tijdelijk of permanent waren gestopt met het geven van borstvoeding aan hun zuigelingen, werden de fluconazolconcentraties in plasma en moedermelk geëvalueerd gedurende 48 uur na een enkele dosis fluconazol van 150 mg. Fluconazol werd gedetecteerd in moedermelk met een gemiddelde concentratie van ongeveer 98 % van de concentratie in maternaal plasma. De gemiddelde piekconcentratie in moedermelk bedroeg 2,61 mg/l op 5,2 uur na toediening. De geschatte dagelijkse zuigelingendosis fluconazol uit moedermelk (wanneer een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag wordt verondersteld) gebaseerd op de gemiddelde piekconcentratie in moedermelk bedraagt 0,39 mg/kg/dag, wat ongeveer 40 % is van de aanbevolen neonatale dosis (< 2 weken oud) of 13 % van de aanbevolen zuigelingendosis voor mucosale candidiasis.

Farmacokinetiek bij kinderen

Farmacokinetische gegevens werden beoordeeld van 113 pediatrische patiënten uit 5 studies; 2 studies met enkele doses, 2 studies met meervoudige doses en een studie bij premature pasgeborenen. Gegevens uit één studie waren niet interpreteerbaar als gevolg van veranderingen in de wijze van formulering tijdens de studie. Aanvullende gegevens waren beschikbaar van een “compassionate use” studie.

Na toediening van 2 - 8 mg/kg fluconazol aan kinderen tussen de leeftijd van 9 maanden tot 15 jaar, werd een AUC van ongeveer $38 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ gevonden per 1 mg/kg dosis eenheden. De gemiddelde fluconazol plasma eliminatiehalfwaardetijd varieerde tussen 15 en 18 uur en het verdelingsvolume was ca. 880 ml/kg na meervoudige doses. Een hogere fluconazol plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 24 uur werd gevonden na een enkele dosis. Dit is vergelijkbaar met de fluconazol plasma-eliminatiehalfwaardetijd na een eenmalige toediening van 3 mg/kg iv aan kinderen van 11 dagen - 11 maanden oud. Het verdelingsvolume in deze leeftijdsgroep was ongeveer 950 ml/kg.

Ervaring met fluconazol bij neonaten is beperkt tot farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij de eerste dosis was 24 uur (variërend van 9 - 36 uur) en het gemiddelde geboortegewicht was 0,9 kg (variërend van 0,75 tot 1,10 kg) voor 12 premature pasgeborenen met een gemiddelde zwangerschapsduur van rond de 28 weken. Zeven patiënten voltooiden het protocol; een maximum van vijf 6 mg/kg intraveneuze infusie van fluconazol werden toegediend om de 72 uur. De gemiddelde halfwaardetijd (uur) was 74 (variërend van 44 - 185) op dag 1 die, met de tijd, verminderde naar een gemiddelde van 53 (variërend van 30 - 131) op dag 7 en 47 (variërend van 27 - 68) op dag 13. De area onder de curve (microgram \times h/ml) was 271 (variërend van 173 tot 385) op dag 1 en verhoogd met een gemiddelde van 490 (variërend van 292 - 734) op dag 7 en daalde met een gemiddelde van 360 (variërend van 167 - 566) op dag 13. Het verdelingsvolume (ml/kg) was 1.183 (bereik 1.070 - 1.470) op dag 1 en nam toe, met de tijd, tot een gemiddelde van 1.184 (bereik 510 - 2.130) op dag 7 en 1.328 (bereik 1.040 - 1.680) op dag 13.

Farmacokinetiek bij ouderen

Een farmacokinetische studie werd uitgevoerd in 22 proefpersonen, 65 jaar of ouder die een enkele 50 mg orale dosis van fluconazol kregen. Tien van deze patiënten kregen gelijktijdig diuretica. De C_{max} was $1,54 \mu\text{g/ml}$ en trad 1,3 uur na toediening op. De gemiddelde AUC was $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameter waarden zijn hoger dan analoge waarden gerapporteerd voor normale jonge mannelijke vrijwilligers. Gelijktijdige toediening van diuretica veranderde de AUC of C_{max} niet significant. Aanvullend, creatinineklaring (74 ml/min), het percentage geneesmiddel dat onveranderd in de urine werd aangetroffen (0-24 uur, 22 %) en de fluconazol renale klaring schattingen (0,124 ml/min/kg) voor de ouderen zijn over het algemeen lager dan die van jongere vrijwilligers. Dus de wijziging van fluconazol dispositie bij ouderen lijkt samen te hangen met de verminderde nierfunctie kenmerken van deze groep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen die veel hoger liggen dan waaraan de mens wordt blootgesteld, en hebben daarom weinig relevantie voor klinisch gebruik.

Carcinogenese

Fluconazol toont geen aanwijzingen voor carcinogeen potentieel bij muizen en ratten die oraal waren behandeld voor 24 maanden met doses van 2,5; 5 of 10 mg/kg/dag (ongeveer 2 - 7 keer de aanbevolen dosis bij mensen). Mannelijke ratten behandeld met 5 en 10 mg/kg/dag hadden een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen.

Mutagenese

Fluconazol, met of zonder metabole activatie, was negatief in tests voor mutageniteit in 4 stammen van *Salmonella typhimurium*, en in het muislymfoom L5178Y-systeem. Cytogenetische onderzoeken *in vivo* (muriene beenmergcellen, na orale toediening van fluconazol) en *in vitro* (humane lymfocyten blootgesteld aan fluconazol bij 1.000 µg/ml) vertoonden geen bewijs van chromosomale mutaties.

Reproductietoxiciteit

Fluconazol had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten die oraal waren behandeld met dagelijkse doses van 5, 10 of 20 mg/kg of met parenterale doses van 5, 25, of 75 mg/kg.

Er waren geen foetale effecten bij 5 of 10 mg/kg; toename in foetale anatomische varianten (ribben, nierbekken dilatatie) en vertragingen in de ossificatie werden waargenomen bij 25 en 50 mg/kg en hogere doses. Bij doses van 80 mg/kg tot 320 mg/kg was embryoletaliteit bij ratten verhoogd en foetale afwijkingen bestonden uit zwevende ribben, gespleten gehemelte, en abnormale craniofaciale ossificatie.

Het begin van de bevalling was enigszins vertraagd bij 20 mg/kg oraal en dystokie en verlenging van de partus werden waargenomen in een aantal vrouwelijke ratten bij 20 mg/kg en 40 mg/kg intraveneus. De gestoorde bevalling kwam tot uiting door een lichte stijging van het aantal doodgeboren pups en de daling van de neonatale overleving bij deze doseringen. Deze effecten op de partus zijn consistent met de soort specifieke oestrogeenverlagende eigenschappen geproduceerd door hoge doses fluconazol. Een dergelijke hormonale verandering wordt niet waargenomen bij vrouwen die behandeld worden met fluconazol (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

2 jaar.

Na eerste opening:

Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt na eerste opening van de container. Zie ook rubriek 6.6.

Na verdunning volgens de aanwijzingen

Voor mengsels met de oplossingen genoemd onder rubriek 6.6, is de chemische en fysische stabiliteit aangetoond bij 25 °C gedurende 72 uur.

Vanuit een microbiologisch oogpunt, dienen de verdunningen onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden en omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C moeten zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

Na eerste opening/verdunning:

Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml wordt geleverd in flessen van low-density polyethyleen (LDPE) en bevatten 50 ml, 100 ml of 200 ml. Deze zijn verpakt per 10, 20 of 50 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Na gebruik moet de fles en de overgebleven vloeistof weggegooid worden. Gedeeltelijk gebruikte flessen mogen niet opnieuw aangesloten worden.

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

Het product dient voor toediening visueel gecontroleerd te worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Alleen deeltjesvrije oplossingen mogen worden gebruikt. Niet gebruiken wanneer de fles beschadigd is.

Flessen mogen niet op elkaar worden aangesloten. Dergelijk gebruik kan leiden tot een luchtembolie als gevolg van achterblijvende lucht die uit de eerste fles komt, voordat de toediening van de vloeistof uit de tweede fles is beëindigd.

De oplossing dient met steriele apparatuur toegediend te worden, waarbij aseptische technieken worden toegepast. De apparatuur moeten worden geprimed met de oplossing om te voorkomen dat lucht binnendringt in het systeem.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml moet toegediend worden via een intraveneus infusie systeem met een snelheid niet hoger dan 10 ml/min.

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml is compatibel met de volgende oplossingen:

- a) Glucose 200 mg/ml oplossing voor infusie (indien beschikbaar)

- b) Ringer's oplossing voor infusie
- c) Hartmann's oplossing, Ringer lactaat oplossing (indien beschikbaar)
- d) Kaliumchloride oplossing 20 mEq/l in glucose 50 mg/ml (indien beschikbaar)
- e) natriumbicarbonaat 84 mg/ml (8,4 %) oplossing voor infusie (indien beschikbaar)
- f) Natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor infusie
- g) Sterofundin ISO oplossing voor infusie (indien beschikbaar)

Fluconazol kan worden toegediend via een bestaande lijn met een van de hierboven genoemde vloeistoffen. Hoewel er geen specifieke onverenigbaarheden zijn vastgesteld, wordt mengen met andere geneesmiddelen voorafgaand aan de infusie niet aanbevolen.

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

B. Braun Melsungen AG
Carl Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Duitsland

Postadres:
34209 Melsungen
Duitsland

Tel.: +49-5661-71-0
Fax: +49-5661-71-45 67

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

(50 ml): BE334065
(100 ml): BE334074
(200 ml): BE334083

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 24/02/2009
Datum van verlenging van de vergunning: 22/11/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2024

Goedkeuringsdatum: 03/2024