

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluconazole Viatris 50 mg harde capsules
Fluconazole Viatris 100 mg harde capsules
Fluconazole Viatris 150 mg harde capsules
Fluconazole Viatris 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluconazole Viatris 50 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 50 mg fluconazol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 16,6 mg lactosemonohydraat.

Fluconazole Viatris 100 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 100 mg fluconazol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 33,2 mg lactosemonohydraat.

Fluconazole Viatris 150 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 150 mg fluconazol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 49,8 mg lactosemonohydraat.
Elke harde capsule bevat 0,21 mg zonnegeel (E110).

Fluconazole Viatris 200 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 200 mg fluconazol.

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke harde capsule bevat 66,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Fluconazole Viatris 50 mg harde capsules
Groen-witte capsule, grootte nummer 2

Fluconazole Viatris 100 mg harde capsules
Vaalgele capsule, grootte nummer 1

Fluconazole Viatris 150 mg harde capsules
Gele capsule, grootte nummer 0

Fluconazole Viatris 200 mg harde capsules
Witte capsule, grootte nummer 0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Fluconazole Viatris is geïndiceerd bij de volgende fungusinfecties (zie rubriek 5.1):

Fluconazole Viatris is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

- Cryptokokkenmeningitis (zie rubriek 4.4).
- Coccidioïdomycose (zie rubriek 4.4).
- Invasieve candidiase.
- Candidiase van slijmvliezen met inbegrip van orofaryngeale candidiase, candidiase van de slokdarm, candidurie en chronische mucocutane candidiase.
- Chronische orale atrofische candidiase (stomatitis als gevolg van gebit) als tandhygiëne of een topische behandeling niet volstaat.
- Vaginale candidiase, acute of recidiverende; als een lokale behandeling niet geschikt is.
- Candidabalanitis als een lokale behandeling niet geschikt is.
- Dermatomycose met inbegrip van *tinea pedis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor* en *Candida*-infecties van de huid als een systemische behandeling geïndiceerd is.
- *Tinea unguium* (onychomycose) als andere middelen niet geschikt worden geacht.

Fluconazole Viatris is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- Relaps van cryptokokkenmeningitis bij patiënten met een hoog risico op recidief.
- Relaps van candidiase van de orofarynx of de slokdarm bij hiv-geïnfecteerde patiënten met een hoog risico op een relaps.
- Om de incidentie van recidiverende vaginale candidiase (4 of meer episoden per jaar) te verlagen.
- Profylaxe van *Candida*-infecties bij patiënten met een langdurige neutropenie (zoals patiënten met hematologische kanker die chemotherapie krijgen, of patiënten die een transplantatie van hematopoëtische stamcellen krijgen (zie rubriek 5.1)).

Fluconazole Viatris is geïndiceerd bij a terme geboren pasgeborenen, zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten in de leeftijdsgroep van 0 tot 17 jaar:

Fluconazole Viatris wordt gebruikt voor de behandeling van candidiase van de slijmvliezen (orofarynx, slokdarm), invasieve candidiase, cryptokokkenmeningitis en de profylaxe van *Candida*-infecties bij immunogecompromitteerde patiënten. Fluconazole Viatris kan worden gebruikt als onderhoudstherapie om relaps van cryptokokkenmeningitis te voorkomen bij kinderen met een hoog risico op relaps (zie rubriek 4.4).

De behandeling mag worden gestart voor de resultaten van culturen en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn, maar zodra die resultaten beschikbaar zijn moet de anti-infectieuze behandeling dienovereenkomstig worden aangepast.

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor oordeelkundig gebruik van antifungusmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering van fluconazol moet worden gebaseerd op de aard en de ernst van de fungusinfectie. Behandeling van infecties waarbij meerdere doses vereist zijn, moet worden voortgezet tot de klinische parameters of laboratoriumtests erop wijzen dat de actieve fungusinfectie genezen is. Een onvoldoende lange behandeling kan leiden tot recidief van de actieve infectie.

Volwassenen

<u>Indicaties</u>		<u>Dosering</u>	<u>Behandelingsduur</u>
Cryptococcose	- Behandeling van cryptokokkenmeningitis	Oplaaddosis: 400 mg op dag 1. Volgende dosis: 200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	Gewoonlijk minstens 6 tot 8 weken. Bij levensbedreigende infecties kan de dagdosering worden verhoogd tot 800 mg
	- Onderhoudstherapie om relaps van cryptokokkenmeningitis te voorkomen bij patiënten met een hoog risico op recidief	200 mg eenmaal per dag	Voor onbepaalde tijd in een dagdosering van 200 mg
Coccidioïdomycose		200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	11 tot 24 maanden of nog langer afhankelijk van de patiënt. Bij sommige infecties en vooral bij meningitis kan een dosering van 800 mg per dag worden overwogen.
Invasieve candidiase		Oplaaddosis: 800 mg op dag 1. Volgende dosis: 400 mg eenmaal per dag	Over het algemeen wordt bij een candidemie aanbevolen om de behandeling voort te zetten tot 2 weken na de eerste negatieve hemocultuur en genezing van de tekenen en symptomen die kunnen worden toegeschreven aan de candidemie.

<u>Indicaties</u>		<u>Dosering</u>	<u>Behandelingsduur</u>
Behandeling van candidiase van slijmvliezen	- Orofaryngeale candidiase	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op dag 1. Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen (tot de orofaryngeale candidiase in remissie is). De behandeling kan langer worden voortgezet bij patiënten met een sterk gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Candidiase van de slokdarm	Oplaaddosis: 200 mg tot 400 mg op dag 1. Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal per dag	14 tot 30 dagen (tot de candidiase van de slokdarm in remissie is). De behandeling kan langer worden voortgezet bij patiënten met een sterk gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Candidurie	200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen. De behandeling kan langer worden voortgezet bij patiënten met een sterk gecompromitteerde immuunfunctie.
	- Chronische atrofische candidiase	50 mg eenmaal per dag	14 dagen
	- Chronische mucocutane candidiase	50 mg tot 100 mg eenmaal per dag	Tot 28 dagen. Langere behandelingsduur afhankelijk van de ernst van de infectie of de onderliggende immunodeficiëntie en infectie.
	Preventie van relaps van candidiase van slijmvliezen bij hiv-geïnfecteerde patiënten met een hoog risico op relaps	- Orofaryngeale candidiase	100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of 200 mg 3 keer per week
- Candidiase van de slokdarm		100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of 200 mg 3 keer per week	Voor onbepaalde tijd bij patiënten met een chronische immunosuppressie

<u>Indicaties</u>		<u>Dosering</u>	<u>Behandelingsduur</u>
Genitale candidiase	- Acute vaginale candidiase - Candidabalanitis	150 mg	Eenmalige dosis
	- Behandeling en profylaxe van recidiverende vaginale candidiase (4 of meer episoden per jaar).	150 mg om de drie dagen, in het totaal 3 doses (dag 1, 4 en 7), gevolgd door 150 mg eenmaal per week als onderhoudsdosering	Onderhoudsdosering: 6 maanden
Dermatomycose	- <i>Tinea pedis</i> - <i>Tinea corporis</i> - <i>Tinea cruris</i> - <i>Candida</i> -infecties	150 mg eenmaal per week of 50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken, bij <i>tinea pedis</i> kan een behandeling tot 6 weken vereist zijn
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg tot 400 mg eenmaal per week	1 tot 3 weken
		50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken
	- <i>Tinea unguium</i> (onychomycose)	150 mg eenmaal per week	De behandeling moet worden voortgezet tot de geïnfecteerde nagel vervangen is (niet-geïnfecteerde nagel groeit in). Normaal duurt het 3 tot 6 maanden om nieuwe vingernagels te vormen en 6 tot 12 maanden om nieuwe teennagels te vormen. De groeisnelheid kan echter sterk verschillen van de ene persoon tot de andere en volgens de leeftijd. Na een geslaagde behandeling van langdurige chronische infecties blijven de nagels soms vervormd.
Profylaxe van <i>Candida</i>-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie		200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	De behandeling moet worden gestart enkele dagen voor het verwachte begin van de neutropenie en moet worden voortgezet tot 7 dagen na herstel van de neutropenie en tot het

<u>Indicaties</u>		<u>Dosering</u>	<u>Behandelingsduur</u>
			aantal neutrofielen gestegen is tot meer dan 1.000/mm ³ .

Speciale populaties

Ouderen

De dosis moet worden aangepast volgens de nierfunctie (zie 'Nierinsufficiëntie').

Nierinsufficiëntie

Fluconazol wordt vooral uitgescheiden in de urine als de onveranderde werkzame stof. Bij eenmalige toediening hoeft de dosering niet te worden aangepast. Bij patiënten (met inbegrip van de pediatrische populatie) met een verminderde nierfunctie die meerdere doses fluconazol zullen krijgen, moet een startdosis van 50 mg tot 400 mg worden gegeven naargelang van de dagdosering die voor die indicatie wordt aanbevolen. Na die initiële oplaaddosis moet de dagdosering (naargelang van de indicatie) worden gebaseerd op de volgende tabel:

Creatinineklaring (ml/min)	Percent van de aanbevolen dosering
> 50	100%
≤ 50 (geen hemodialyse)	50%
Hemodialyse	100% na elke hemodialyse

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

Leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van fluconazol aan patiënten met leverdisfunctie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Pediatrische populatie

Een maximumdosering van 400 mg per dag mag niet worden overschreden in de pediatrische populatie.

Zoals met soortgelijke infecties bij volwassenen hangt de behandelingsduur af van de klinische en mycologische respons. Fluconazole Viatrix wordt eenmaal per dag toegediend.

Voor pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie, zie dosering bij 'nierinsufficiëntie'. De farmacokinetiek van fluconazol werd niet onderzocht bij kinderen met nierinsufficiëntie (voor 'A terme pasgeborenen', die vaak onrijpe nieren vertonen, zie hieronder).

Zuigelingen, peuters en kinderen (in de leeftijdsgroep van 28 dagen tot 11 jaar):

<u>Indicatie</u>	<u>Dosering</u>	<u>Aanbevelingen</u>
- Candidiase van slijmvliezen	Initiële dosis: 6 mg/kg Volgende dosis: 3 mg/kg eenmaal per dag	De initiële dosis kan de eerste dag worden gegeven om sneller steady-statespiegels te bereiken.
- Invasieve candidiase - Cryptokokkenmeningitis	Dosering: 6 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte.
- Onderhoudstherapie om relaps van cryptokokkenmeningitis te voorkomen bij kinderen met een hoog risico op recidief	Dosering: 6 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte.
- Profylaxe van <i>Candida</i> bij immunogecompromitteerde patiënten	Dosering: 3 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst en de duur van de opgewekte neutropenie (zie dosering bij volwassenen)

Adolescenten (in de leeftijdsgroep van 12 tot 17 jaar):

Afhankelijk van het gewicht en de puberale ontwikkeling moet de voorschrijver nagaan welke dosering (volwassenen of kinderen) het meest geschikt is. Klinische gegevens wijzen erop dat kinderen een hogere fluconazolklaring hebben dan volwassenen. Een dosis van 100, 200 en 400 mg bij volwassenen stemt overeen met een dosis van 3, 6 en 12 mg/kg bij kinderen om een vergelijkbare systemische blootstelling te verkrijgen.

De veiligheid en de werkzaamheid in de indicatie genitale candidiase bij de pediatrische populatie zijn niet vastgesteld. De thans beschikbare gegevens over de veiligheid in andere pediatrische indicaties worden beschreven in rubriek 4.8. Als een behandeling voor genitale candidiase noodzakelijk is bij adolescenten (in de leeftijdsgroep van 12 tot 17 jaar), moet dezelfde dosering worden gegeven als bij volwassenen.

A terme geboren pasgeborenen (in de leeftijdsgroep van 0 tot 27 dagen):

Pasgeborenen excreteren fluconazol traag. Er zijn weinig farmacokinetische gegevens om deze dosering te ondersteunen bij a terme geboren pasgeborenen (zie rubriek 5.2).

<u>Leeftijdsgroep</u>	<u>Dosering</u>	<u>Aanbevelingen</u>
A terme geboren pasgeborenen (in de leeftijdsgroep van 0 tot 14 dagen)	Eenzelfde dosering in mg/kg als bij zuigelingen, peuters en kinderen moet om de 72 uur worden gegeven.	Een maximumdosering van 12 mg/kg om de 72 uur mag niet worden overschreden.
A terme geboren zuigelingen (in de leeftijdsgroep van 15 tot 27 dagen)	Eenzelfde dosering in mg/kg als bij zuigelingen, peuters en kinderen moet om de 48 uur worden gegeven.	Een maximumdosering van 12 mg/kg om de 48 uur mag niet worden overschreden.

Wijze van toediening

Fluconazol kan per os (harde capsules) of via een intraveneuze infusie (oplossing voor infusie) worden toegediend. De toedieningsweg hangt af van de klinische toestand van de patiënt. Bij

overschakeling van intraveneuze naar orale toediening of omgekeerd hoeft de dagdosering niet te worden veranderd.

De arts dient de farmaceutische vorm en sterkte voor te schrijven die het meest geschikt zijn voor de leeftijd, het gewicht en de dosis. De formulering met capsules is niet aangepast voor gebruik bij zuigelingen en jonge kinderen. Er kunnen formuleringen van fluconazol in de vorm van een drank beschikbaar zijn die geschikter zijn in deze populatie.

De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt ongeacht de voedselinname.

Voor een dosering die niet kan worden gerealiseerd met Fluconazole Viatris harde capsules bestaan er andere galenische vormen van fluconazol.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, verwante azolstoffen, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van terfenadine is gecontra-indiceerd bij patiënten die meerdere doses Fluconazole Viatris 400 mg of meer per dag krijgen gezien de resultaten van een interactiestudie met multiële doses. Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450 (CYP) 3A4 zoals cisapride, astemizol, pimozide, kinidine en erytromycine, is gecontra-indiceerd bij patiënten die fluconazol krijgen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tinea capitis

Fluconazol werd onderzocht voor de behandeling van *tinea capitis* bij kinderen. Het is niet beter gebleken dan griseofulvine en het totale succespercentage was kleiner dan 20%. Daarom mag Fluconazole Viatris niet worden gebruikt voor *tinea capitis*.

Cryptococcose

De bewijzen van werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van cryptococcose op andere plaatsen (bv. pulmonale en cutane cryptococcose) is beperkt en daarom kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gedaan.

Diepe endemische mycosen

De bewijzen van werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van andere vormen van endemische mycosen zoals *paracoccidioïdomycose*, *lymfocutane sporotrichose* en *histoplasmose* is beperkt en daarom kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gedaan.

Niersysteem

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Fluconazole Viatris bij patiënten met nierdisfunctie (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie

Ketoconazol kan bijnierinsufficiëntie veroorzaken en dat zou een zeldzame keer ook het geval kunnen zijn met fluconazol. Voor bijnierinsufficiëntie door concomitante behandeling met prednison, zie rubriek 4.5.

Hepatobiliair systeem

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Fluconazole Viatris bij patiënten met leverdisfunctie.

Fluconazol werd in verband gebracht met zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit, met inbegrip van fatale gevallen, vooral bij patiënten met een ernstige onderliggende medische aandoening. In geval van met fluconazol samenhangende hepatotoxiciteit werd geen duidelijk verband met de totale dagdosering, de behandelingsduur, het geslacht of de leeftijd van de patiënt waargenomen. Fluconazolhepatotoxiciteit was gewoonlijk reversibel bij stopzetting van de behandeling.

Patiënten die abnormale leverfunctietests ontwikkelen tijdens behandeling met fluconazol, moeten zorgvuldig worden gevolgd op de ontwikkeling van ernstigere leverschade.

De patiënt moet weten welke symptomen kunnen wijzen op ernstig leverlijden (belangrijke asthenie, anorexie, persisterende nausea, braken en geelzucht). De behandeling met fluconazol moet onmiddellijk worden stopgezet en de patiënt moet een arts raadplegen.

Cardiovasculair systeem

Sommige azolderivaten waaronder fluconazol werden 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 door de remming van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Tijdens postmarketingbewaking zijn er zeer zeldzame gevallen gemeld van QT-verlenging en *torsade de pointes* bij patiënten die fluconazol innamen. Die meldingen omvatten ernstig zieke patiënten met meerdere vertekende risicofactoren zoals structureel hartlijden, elektrolytenstoornissen en een concomitante behandeling, die daar mogelijk toe hadden bijgedragen. Patiënten met hypokaliëmie en gevorderd hartfalen hebben een verhoogd risico op het optreden van levensbedreigende ventriculaire aritmieën en *torsade de pointes*.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Fluconazole Viatris aan patiënten met deze potentieel proaritmische aandoeningen.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en die worden gemetaboliseerd via cytochroom P450 (CYP) 3A4 is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Halofantrine

Halofantrine in de aanbevolen therapeutische dosering verlengt het QTc-interval en is een substraat van CYP3A4. Concomitant gebruik van fluconazol en halofantrine wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dermatologische reacties

Patiënten hebben tijdens behandeling met fluconazol zelden exfoliatieve huidreacties ontwikkeld zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Aidspatiënten zijn vatbaarder voor de ontwikkeling van ernstige huidreacties op tal van geneesmiddelen. Als een patiënt die wordt behandeld wegens een oppervlakkige fungusinfectie een huiduitslag ontwikkelt die wordt toegeschreven aan fluconazol, moet verdere behandeling met dat geneesmiddel worden stopgezet. Als patiënten met invasieve/systemische fungusinfecties huiduitslag ontwikkelen, moeten ze zorgvuldig worden gevolgd en moet fluconazol worden stopgezet als er

bulleuze letsels of erythema multiforme optreden. Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld.

Overgevoeligheid

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

Cytochroom P450

Fluconazol is een matige CYP2C9- en CYP3A4-remmer. Fluconazol is ook een sterke remmer van CYP2C19. Patiënten die worden behandeld met Fluconazole Viatrix én geneesmiddelen met een nauwe therapeutische index die gemetaboliseerd worden via CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, moeten worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Terfenadine

Gelijktijdige toediening van fluconazol in een dosering lager dan 400 mg per dag met terfenadine moet zorgvuldig worden gevolgd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

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.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Fluconazole Viatrix 150 mg harde capsules bevat ook de kleurstof zonnegeel (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Concomitant gebruik van de volgende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd:

Cisapride: Er zijn gevallen gemeld van cardiale bijwerkingen zoals *torsade de pointes* bij patiënten die tegelijkertijd fluconazol en cisapride kregen. In een gecontroleerde studie werd aangetoond dat concomitante toediening van fluconazol 200 mg eenmaal per dag en cisapride 20 mg viermaal per dag de plasmaconcentraties van cisapride significant verhoogde en het QTc-interval verlengde. Concomitante behandeling met fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Terfenadine: Gezien het optreden van ernstige hartritmestoornissen als gevolg van verlenging van het QTc-interval bij patiënten die azolantimycotica kregen samen met terfenadine, werden interactiestudies uitgevoerd. In één studie met fluconazol 200 mg per dag kon geen verlenging van het QTc-interval worden aangetoond. In een andere studie met fluconazol 400 mg en 800 mg per dag werd aangetoond dat fluconazol in een dosering van 400 mg per dag of meer de

plasmaconcentraties van terfenadine significant verhoogde bij concomitante inname. Gecombineerd gebruik van fluconazol in een dosering van 400 mg of meer met terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van fluconazol in een dosering lager dan 400 mg per dag met terfenadine moet zorgvuldig worden gevolgd.

Astemizol: Concomitante toediening van fluconazol met astemizol kan de klaring van astemizol verminderen. Daardoor stijgen de plasmaconcentraties van astemizol, wat kan leiden tot een verlengd QT-interval en in zeldzame gevallen tot *torsade de pointes*. Gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pimozide: Hoewel niet *in vitro* of *in vivo* onderzocht, kan concomitante toediening van fluconazol met pimozide resulteren in remming van het metabolisme van pimozide. Verhoogde plasmaconcentraties van pimozide kunnen leiden tot QT-verlenging en in zeldzame gevallen tot *torsade de pointes*. Gelijktijdige toediening van fluconazol en pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Kinidine: Hoewel niet *in vitro* of *in vivo* onderzocht, kan concomitante toediening van fluconazol met kinidine resulteren in remming van het metabolisme van kinidine. Het gebruik van kinidine werd in verband gebracht met QT-verlenging en zeldzame gevallen van *torsade de pointes*. Gelijktijdige toediening van fluconazol en kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Erytromycine: Concomitant gebruik van fluconazol en erytromycine kan het risico op cardiotoxiciteit (verlengd QT-interval, *torsade de pointes*) en dus op plotselinge cardiale dood verhogen. Gelijktijdige toediening van fluconazol en erytromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Concomitant gebruik van de volgende geneesmiddelen kan niet worden aanbevolen:

Halofantrine: Fluconazol kan de plasmaconcentraties van halofantrine verhogen door een remmend effect op CYP3A4. Concomitant gebruik van fluconazol en halofantrine kan het risico op cardiotoxiciteit (verlengd QT-interval, *torsade de pointes*) en dus op plotselinge cardiale dood verhogen. Deze combinatie moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Concomitant gebruik waarbij voorzichtigheid geboden is:

Amiodaron: Gelijktijdige toediening van fluconazol en amiodaron kan leiden tot een verlenging van het QT-interval. Voorzichtigheid is geboden wanneer concomitant gebruik van fluconazol en amiodaron vereist is, vooral wanneer fluconazol in hoge doses wordt toegediend (800 mg).

Concomitant gebruik van de volgende geneesmiddelen leidt tot voorzorgen en aanpassing van de dosering:

Het effect van andere geneesmiddelen op fluconazol:

Rifampicine: Concomitante toediening van fluconazol en rifampicine resulteerde in een daling van de AUC en de halfwaardetijd van fluconazol met respectievelijk 25% en 20%. Bij patiënten die concomitant rifampicine krijgen, moet worden overwogen om de dosering van fluconazol te verhogen.

In interactiestudies werd aangetoond dat de absorptie van fluconazol niet in klinisch significante mate vermindert bij toediening van fluconazol per os samen met voedsel, cimetidine, antacida of na totale lichaamsbestraling voor beenmergtransplantatie.

Hydrochloorthiazide: In een farmacokinetische interactiestudie zorgde de gelijktijdige toediening van meerdere doses hydrochloorthiazide aan gezonde vrijwilligers die fluconazol kregen voor een verhoging van de plasmaconcentratie van fluconazol met 40%. Een effect van die grootteorde noopt niet tot een verandering van het doseringsschema van fluconazol bij patiënten die tevens diuretica krijgen.

Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een matige remmer van de cytochroom P450 (CYP) iso-enzymen 2C9 en 3A4. Fluconazol remt ook sterk het iso-enzym CYP2C19. Naast de hieronder vermelde, waargenomen/gedocumenteerde interacties is er een risico op stijging van de plasmaconcentraties van andere verbindingen die worden gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 bij gelijktijdige toediening met fluconazol. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van die combinaties en de patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd. Het enzymremmende effect van fluconazol houdt 4-5 dagen aan na stopzetting van de behandeling met fluconazol gezien de lange halfwaardetijd van fluconazol (zie rubriek 4.3).

Alfentanil: tijdens concomitante behandeling met fluconazol (400 mg) en intraveneus alfentanil (20 µg/kg) bij gezonde vrijwilligers steeg de AUC 10 van alfentanil met factor 2, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Het kan nodig zijn om de dosering van alfentanil aan te passen.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazol verhoogt het effect van amitriptyline en nortriptyline. 5-nortriptyline en/of S-amitriptyline kunnen worden gemeten bij de start van de combinatietherapie en na één week. De dosering van amitriptyline/nortriptyline moet zo nodig worden aangepast.

Amfotericine B: gelijktijdige toediening van fluconazol en amfotericine B bij geïnfecteerde normale en immunogecompromitteerde muizen gaf de volgende resultaten: een licht additief antimycotisch effect bij een systemische infectie met *C. albicans*, geen interactie bij een intracraniale infectie met *Cryptococcus neoformans* en antagonisme van de twee geneesmiddelen bij een systemische infectie met *Aspergillus fumigatus*. De klinische betekenis van de resultaten die in die studies werden verkregen, is niet bekend.

Anticoagulantia: In de postmarketingervaring zijn zoals met andere azolantimycotica bloedingen (blauwe plekken, epistaxis, maag-darmbloeding, hematurie en melena) gemeld, samen met een stijging van de protrombinetijd bij patiënten die fluconazol kregen samen met warfarine. Tijdens concomitante behandeling met fluconazol en warfarine steeg de protrombinetijd met hoogstens factor 2, waarschijnlijk door remming van het metabolisme van warfarine via CYP2C9. Bij patiënten die coumarine- of indaandionanticoagulantia krijgen samen met fluconazol, moet de protrombinetijd zorgvuldig worden gevolgd. Een aanpassing van de dosering van het anticoagulans kan nodig zijn.

(Kortwerkende) benzodiazepines zoals midazolam, triazolam: na orale toediening van midazolam gaf fluconazol een substantiële stijging van de concentraties en de psychomotorische effecten van midazolam. Concomitante inname van fluconazol 200 mg en midazolam 7,5 mg per os verhoogde de AUC en de halfwaardetijd van midazolam met respectievelijk factor 3,7 en 2,2. Fluconazol 200 mg per dag samen met triazolam 0,25 mg per os verhoogde de AUC en de halfwaardetijd van triazolam met respectievelijk factor 4,4 en 2,3.

Gepotentieerde en verlengde effecten van triazolam werden waargenomen bij concomitante behandeling met fluconazol. Als een concomitante behandeling met benzodiazepines noodzakelijk is bij patiënten die worden behandeld met fluconazol, moet worden overwogen om de dosering van de benzodiazepine te verlagen en moeten de patiënten goed worden gevolgd.

Carbamazepine: Fluconazol remt het metabolisme van carbamazepine en er werd een stijging van de serumconcentratie van carbamazepine met 30% waargenomen. Er is een risico op ontwikkeling van carbamazepinetoxiciteit. Een aanpassing van de dosering van carbamazepine kan noodzakelijk zijn, afhankelijk van metingen van de concentratie/het effect.

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

Celecoxib: tijdens concomitante behandeling met fluconazol (200 mg per dag) en celecoxib (200 mg) steeg de C_{max} en de AUC van celecoxib met respectievelijk 68% en 134%. Halvering van de dosering van celecoxib kan noodzakelijk zijn bij combinatie met fluconazol.

Cyclofosfamide: een combinatietherapie met cyclofosfamide en fluconazol resulteert in een stijging van de serumconcentraties van bilirubine en creatinine. De combinatie kan worden gebruikt als meer rekening wordt gehouden met het risico op verhoogde serumconcentraties van bilirubine en creatinine.

Fentanyl: er werd één fataal geval van fentanylintoxicatie door een mogelijke interactie tussen fentanyl en fluconazol gemeld. Bovendien werd bij gezonde vrijwilligers aangetoond dat fluconazol de eliminatie van fentanyl significant verlaagde. Een verhoogde fentanylconcentratie kan leiden tot ademhalingsdepressie. De patiënten moeten zorgvuldig worden gevolgd op een mogelijk risico op ademhalingsdepressie. Mogelijk moet de dosis van fentanyl worden aangepast.

HMG-coA-reductaseremmers: het risico op myopathie en rabdomyolyse stijgt als fluconazol tegelijk wordt toegediend met HMG-coA-reductaseremmers die worden gemetaboliseerd via CYP3A4, zoals atorvastatine en simvastatine, of via CYP2C9 zoals fluvastatine. Als een concomitante behandeling noodzakelijk is, moet de patiënt worden gevolgd op symptomen van myopathie en rabdomyolyse en moet het creatinekinase worden gevolgd. HMG-coA-reductaseremmers moeten worden stopgezet als er een sterke stijging van het creatinekinase wordt waargenomen of als een myopathie/rabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Olaparib: matige remmers van CYP3A4, zoals fluconazol, verhogen de plasmaconcentraties van olaparib; gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen. Als de combinatie niet kan worden vermeden, beperk de dosis van olaparib dan tot 200 mg tweemaal per dag.

Immunosuppressiva (bv. ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus):

Ciclosporine: Fluconazol verhoogt de concentratie en de AUC van ciclosporine significant. Tijdens een concomitante behandeling met fluconazol 200 mg per dag en ciclosporine (2,7 mg/kg/dag) steeg de AUC van ciclosporine met factor 1,8. Deze combinatie kan worden gebruikt als de dosering van ciclosporine wordt verlaagd op basis van de ciclosporineconcentratie.

Everolimus: hoewel niet in *vivo* of *in vitro* onderzocht, kan fluconazol de serumconcentraties van everolimus verhogen via remming van CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol verhoogt de plasmaconcentraties van sirolimus, waarschijnlijk door remming van het metabolisme van sirolimus via CYP3A4 en P-glycoproteïne. Deze combinatie kan worden gebruikt als de dosering van sirolimus wordt aangepast aan de hand van het effect/de meting van de concentratie.

Tacrolimus: Fluconazol kan de serumconcentraties van per os toegediend tacrolimus verhogen met tot factor 5 door remming van het metabolisme van tacrolimus via CYP3A4 in de darmen. Er werden geen significante farmacokinetische veranderingen waargenomen als tacrolimus intraveneus werd gegeven. Verhoogde tacrolimusspiegels zijn in verband gebracht met nefrotoxiciteit. De dosering van per os toegediend tacrolimus moet worden verlaagd afhankelijk van de tacrolimusconcentratie.

Losartan: Fluconazol remt het metabolisme van losartan tot zijn actieve metaboliet (E-3174), die grotendeels verantwoordelijk is voor het angiotensine II-receptorantagonisme dat optreedt tijdens behandeling met losartan. De patiënten moeten hun bloeddruk continu laten volgen.

Methadon: Fluconazol kan de serumconcentratie van methadon verhogen. Een aanpassing van de dosering van methadon kan noodzakelijk zijn.

Niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen: de C_{max} en de AUC van flurbiprofen stegen met respectievelijk 23% en 81% bij gelijktijdige toediening met fluconazol in vergelijking met toediening van flurbiprofen alleen. De C_{max} en de AUC van het farmacologisch actieve isomeer [S-(+)-ibuprofen] stegen met respectievelijk 15% en 82% bij gelijktijdige toediening met racemisch ibuprofen (400 mg) in vergelijking met racemisch ibuprofen alleen.

Hoewel niet specifiek onderzocht, kan fluconazol de systemische blootstelling aan andere NSAID's die worden gemetaboliseerd door CYP2C9 (bv. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac) verhogen. Frequent monitoring op bijwerkingen en toxiciteit van NSAID's wordt aanbevolen. Een aanpassing van de dosering van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: fluconazol remt het levermetabolisme van fenytoïne. Concomitante, herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus veroorzaakte een stijging van de AUC_{24} van fenytoïne met 75% en van de C_{min} met 128%. Bij gelijktijdige toediening moeten de serumfenytoïneconcentraties worden gevolgd om fenytoïnetoxiciteit te voorkomen.

Prednison: Er is een geval beschreven van een patiënt met een levertransplantaat die werd behandeld met prednison en die een acute bijnierschorsinsufficiëntie ontwikkelde na stopzetting van een behandeling van drie maanden met fluconazol. De stopzetting van fluconazol verhoogde waarschijnlijk de CYP3A4-activiteit, wat leidde tot een verhoogd metabolisme van prednison. Patiënten die een langetermijnbehandeling met fluconazol en prednison krijgen, moeten zorgvuldig worden gevolgd op bijnierschorsinsufficiëntie als fluconazol wordt stopgezet.

Rifabutine: Fluconazol verhoogt de serumconcentraties van rifabutine, wat leidt tot een stijging van de AUC van rifabutine die tot 80% kan gaan. Er zijn gevallen gemeld van uveïtis bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met fluconazol en rifabutine. Bij een combinatietherapie moet rekening worden gehouden met symptomen van rifabutinetoxiciteit.

Saquinavir: Fluconazol verhoogt de AUC en de C_{max} van saquinavir met respectievelijk ongeveer 50% en 55% door remming van het levermetabolisme van saquinavir door CYP3A4 en remming van P-glycoproteïne. Interactie met saquinavir/ritonavir werd niet onderzocht en zou

meer uitgesproken kunnen zijn. Een aanpassing van de dosering van saquinavir kan noodzakelijk zijn.

Sulfonylureumderivaten: Fluconazol verlengt de serumhalfwaardetijd van concomitant toegediende orale sulfonylureumderivaten (bv. chloorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) bij gezonde vrijwilligers. Frequentie monitoring van de glykemie en een gepaste verlaging van de dosering van de sulfonylureumderivaten worden aanbevolen tijdens gelijktijdige toediening.

Theofylline: In een placebogecontroleerde interactiestudie resulteerde toediening van fluconazol 200 mg gedurende 14 dagen in een daling van de gemiddelde plasmaklaring van theofylline met 18%. Patiënten die theofylline in hoge dosering krijgen of die anderszins een verhoogd risico op theofyllinetoxiciteit lopen, moeten worden gevolgd op tekenen van theofyllinetoxiciteit als ze fluconazol krijgen. De behandeling moet worden gewijzigd als er tekenen van toxiciteit optreden.

Tofacitinib: de blootstelling aan tofacitinib neemt toe als tofacitinib gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die leiden tot matige remming van CYP3A4 en sterke remming van CYP2C19 (zoals fluconazol). Daarom verdient het aanbeveling om de dosis van tofacitinib te verlagen tot 5 mg eenmaal per dag bij combinatie met deze geneesmiddelen.

Vinca-alkaloïden: hoewel niet onderzocht, kan fluconazol de plasmaconcentraties van de vinca-alkaloïden (bv. vincristine en vinblastine) verhogen en leiden tot neurotoxiciteit, wat mogelijk toe te schrijven is aan een remmend effect op CYP3A4.

Vitamine A: volgens een gevalsbeschrijving van één patiënt die een combinatietherapie kreeg met all-transretinoïnezuur (een zure vorm van vitamine A) en fluconazol, zijn bijwerkingen op het CZS opgetreden in de vorm van pseudotumor *cerebri*, die verdwenen na stopzetting van de behandeling met fluconazol. Deze combinatie mag worden gebruikt, maar er moet rekening worden gehouden met de incidentie van bijwerkingen op het CZS.

Voriconazol: (remmer van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4): gelijktijdige toediening van voriconazol per os (400 mg om de 12 uur gedurende 1 dag en daarna 200 mg om de 12 uur gedurende 2,5 dagen) en fluconazol per os (400 mg op dag 1, daarna 200 mg om de 24 uur gedurende 4 dagen) aan 8 gezonde mannelijke proefpersonen resulteerde in een stijging van de C_{max} en de AUC_T van voriconazol met gemiddeld respectievelijk 57% (90% BI: 20%, 107%) en 79% (90% BI: 40%, 128%). Het is niet vastgesteld in welke mate de dosering en/of de frequentie van toediening van voriconazol en fluconazol moeten worden verlaagd om dat effect te elimineren. Monitoring op bijwerkingen van voriconazol wordt aanbevolen als voriconazol sequentieel na fluconazol wordt gebruikt.

Zidovudine: Fluconazol verhoogt de C_{max} en de AUC van zidovudine met respectievelijk 84% en 74% door een daling van de orale zidovudineklaring met ongeveer 45%. De halfwaardetijd van zidovudine steeg met ongeveer 128% na een combinatietherapie met fluconazol. Patiënten die deze combinatie krijgen, moeten worden gevolgd op ontwikkeling van bijwerkingen van zidovudine. Een verlaging van de dosering van zidovudine kan worden overwogen.

Azitromycine: in een open, gerandomiseerde, drieweg-crossoverstudie bij 18 gezonde proefpersonen werden het effect van één orale dosis van 1200 mg azitromycine op de farmacokinetiek van één orale dosis van fluconazol 800 mg en de effecten van fluconazol op de farmacokinetiek van azitromycine onderzocht. Er was geen significante farmacokinetische interactie tussen fluconazol en azitromycine.

Orale anticonceptiva: er werden twee farmacokinetische studies met een gecombineerd oraal anticonceptivum uitgevoerd met multiële doses van fluconazol. Er waren geen relevante effecten op de hormoonspiegel in de studie met 50 mg fluconazol, terwijl bij toediening van 200 mg per dag de AUC van ethinyloestradiol en van levonorgestrel stegen met respectievelijk 40% en 24%. Gebruik van multiële doses van fluconazol in die doseringen zal dan ook waarschijnlijk geen effect hebben op de werkzaamheid van het gecombineerde orale anticonceptivum.

Ivacaftor: Gelijktijdige toediening van ivacaftor, een CFTR-potentiator (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), verhoogde de blootstelling aan ivacaftor met factor 3 en de blootstelling aan hydroxymethyl-ivacaftor (M1) met factor 1,9. Voor patiënten die concomitante matige CYP3A-remmers nemen, zoals fluconazol en erythromycine, wordt aanbevolen de dosis ivacaftor te verlagen tot 150 mg eenmaal per dag.

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

Gegevens afkomstig van enkele duizenden zwangere vrouwen die werden behandeld met een cumulatieve dosis van ≤ 150 mg fluconazol, toegediend in het eerste trimester, laten geen stijging zien van het totale risico op misvormingen in de foetus. In één groot observationeel cohortonderzoek was de blootstelling aan oraal fluconazol in het eerste trimester geassocieerd met een licht gestegen risico op musculoskeletale misvormingen, overeenkomend met ongeveer 1 extra geval per 1000 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 1000 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.

Een korte behandeling met fluconazol in standaarddoseringen mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het duidelijk nodig is.

Fluconazol in hoge dosering en/of gedurende lange tijd mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij voor potentieel levensbedreigende infecties.

Borstvoeding

Fluconazol gaat over in de moedermelk en bereikt er concentraties die vergelijkbaar zijn met die in het plasma (zie rubriek 5.2). Borstvoeding moet niet worden stopgezet na een eenmalige dosis van 150 mg fluconazol. Borstvoeding wordt niet aanbevolen na herhaald gebruik of na een hoge dosis fluconazol. De voordelen van borstvoeding voor de ontwikkeling en de gezondheid moeten worden afgewogen tegen de klinische behoefte van de moeder aan Fluconazole Viatris en de mogelijke bijwerkingen op het kind dat borstvoeding krijgt, van Fluconazole Viatris, of de onderliggende aandoening bij 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 werden geen studies uitgevoerd naar de effecten van fluconazol op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

De patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de kans op duizeligheid of epilepsieaanvallen (zie rubriek 4.8) als ze Fluconazole Viatris innemen, en moeten de raad krijgen om niet te rijden en geen machines te bedienen als dergelijke symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

De frequentste (>1/10) bijwerkingen zijn hoofdpijn, buikpijn, diarree, nausea, braken, stijging van alanineaminotransferase, stijging van aspartaataminotransferase, stijging van alkalische fosfatase en huiduitslag.

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

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld tijdens behandeling met fluconazol met de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	Agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie.	
Immuunsysteemaandoeningen			Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	
Psychische stoornissen		Slaperigheid, insomnia		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Epilepsieaanvallen, paresthesie, duizeligheid, gestoorde smaak	Tremor	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen			<i>Torsade de pointes</i> (zie rubriek 4.4), QT-verlenging (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn, braken, diarree, nausea	Constipatie dyspepsie, flatulentie, droge mond		
Lever- en galaandoeningen	Stijging van alaninaminotransferase (zie rubriek 4.4), stijging van aspartaataminotransferase (zie rubriek 4.4), stijging van alkalische fosfatase (zie rubriek 4.4)	Cholestase (zie rubriek 4.4), geelzucht (zie rubriek 4.4), verhoogde bilirubine (zie rubriek 4.4)	Leverfalen (zie rubriek 4.4), Hepatocellulaire necrose (zie rubriek 4.4), hepatitis (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire beschadiging (zie rubriek 4.4)	

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (zie rubriek 4.4)	Medicamenteuze uitslag* (zie rubriek 4.4), urticaria (zie rubriek 4.4), pruritus, meer zweten	Toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4), Stevens-Johnsonsyndroom (zie rubriek 4.4), acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4), exfoliatieve dermatitis, angio-oedeem, oedeem van het gezicht, alopecia	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, malaise, asthenie, koorts		

* Met inbegrip van gefixeerde medicamenteuze uitslag

Pediatrische patiënten

Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die werden genoteerd in pediatrie klinische studies, met uitsluiting van de indicatie genitale candidiase, zijn vergelijkbaar met wat wordt gezien 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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen gerapporteerd van overdosering met fluconazol. Concomitant werden hallucinatie en paranoïd gedrag gerapporteerd.

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

Fluconazol wordt grotendeels in de urine uitgescheiden; geforceerde volumediurese zal de snelheid van eliminatie waarschijnlijk verhogen. Een hemodialysesessie van drie uur verlaagt de plasmaconcentraties met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Fluconazol is een triazolantimycoticum. Zijn primaire werkingsmechanisme is remming van de door cytochroom P450 gemedieerde 14-alfalanosteroldemethylering, een essentiële stap bij de ergosterolbiosynthese in fungi. Accumulatie van 14-alfamethylsterolen correleert met het latere verlies van ergosterol in de celmembraan van de fungus en kan verantwoordelijk zijn voor de antimycotische activiteit van fluconazol. Het is aangetoond dat fluconazol selectiever is voor cytochroom P450-enzymen van fungi dan voor cytochroom P450-enzymssystemen van verschillende zoogdieren.

Fluconazol 50 mg per dag gedurende maximaal 28 dagen bleek geen effect te hebben op de plasmaconcentraties van testosteron bij mannen of de steroïdconcentratie bij vrouwen van vruchtbare leeftijd. Fluconazol 200 mg tot 400 mg per dag heeft geen klinisch significant effect op de endogene steroïdspiegels of op de door ACTH gestimuleerde respons bij gezonde mannelijke vrijwilligers. In interactiestudies met antipyrine werd aangetoond dat eenmalige of multiplere doses van fluconazol 50 mg geen effect hebben op het metabolisme van antipyrine.

In-vitrogevoeligheid

In vitro vertoont fluconazol antimycotische activiteit tegen de meeste klinisch belangrijke *Candida*species (met inbegrip van *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* vertoont verlaagde gevoeligheid voor fluconazol, terwijl *C. krusei* en *C. auris* resistent zijn tegen fluconazol.

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

Mechanismen van resistentie

Candida spp. hebben meerdere mechanismen van resistentie tegen azolantimycotica ontwikkeld. Bij fungusstammen die één of meer resistentiemechanismen hebben ontwikkeld, zijn de minimale remmende concentraties (MIC-waarden) van fluconazol hoog, wat een negatieve invloed heeft op de *in-vivo*- en klinische werkzaamheid.

Er zijn meldingen geweest van superinfectie met andere *Candida* species dan *C. albicans*, die vaak inherent verminderd gevoelig zijn voor fluconazol (*C. glabrata*) of resistent zijn tegen fluconazol (bijv. *C. krusei*, *C. auris*). Voor zulke infecties kan een andere antischimmelbehandeling nodig zijn.

Breekpunten (volgens de EUCAST)

Op grond van analyses van farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) gegevens, *in-vitro* gevoeligheid en de klinische respons heeft het EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) breekpunten van fluconazol voor *Candida*species bepaald (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - versie 2). Die werden ingedeeld in niet aan species gerelateerde breekpunten, die hoofdzakelijk werden bepaald op grond van FK/FD gegevens, die losstaan van de distributie van de MIC-waarden van specifieke species, en aan species gerelateerde breekpunten voor de species die het vaakst infecties veroorzaken bij de mens. Die breekpunten worden weergegeven in de onderstaande tabel:

Antimycoticum	Aan species gerelateerde breekpunten (S≤/R>)					Niet aan species gerelateerde breekpunten ^A (S≤/R>)
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S = gevoelig, R = resistent

^A = niet aan species gerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op grond van FK/FD gegevens en hangen niet af van de distributie van de MIC-waarden van specifieke species. Ze mogen alleen worden gebruikt voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.

-- = Onderzoek van de gevoeligheid niet aanbevolen omdat de species een slecht doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel.

IE = er zijn onvoldoende aanwijzingen dat de species in kwestie een goed doelwit is voor behandeling met het geneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Na orale toediening wordt fluconazol goed geabsorbeerd en zijn de plasmaconcentraties (en de systemische biologische beschikbaarheid) hoger dan 90% van de spiegels die worden verkregen na intraveneuze toediening. De orale absorptie wordt niet beïnvloed door concomitante voedselinname. De piekplasmaconcentraties in nuchtere toestand worden bereikt 0,5 tot 1,5 uur na toediening. De plasmaconcentraties zijn evenredig aan de dosering. Bij herhaalde toediening eenmaal per dag wordt 90% van de steady-statespiegels bereikt tegen dag 4-5. Na toediening van een oplaaddosis (op dag 1) van tweemaal de gebruikelijke dosering per dag wordt ongeveer 90% van de steady-statespiegels bereikt op dag 2.

Distributie

Het ogenschijnlijke distributievolume is ongeveer gelijk aan het totale lichaamswater. De plasma-eiwitbinding is laag (11-12%).

Fluconazol dringt goed in alle onderzochte lichaamsvochten. De spiegels van fluconazol in speeksel en sputum zijn vergelijkbaar met de plasmaconcentraties. Bij patiënten met een fungusmeningitis bedragen de fluconazolspiegels in het CSV ongeveer 80% van de overeenstemmende plasmaconcentraties.

Hoge concentraties van fluconazol in de huid, hoger dan de serumconcentraties, worden bereikt in het stratum corneum, de epidermis-dermis en het eccriene zweet. Fluconazol hoopt zich op in het stratum corneum. Met een dosering van 50 mg eenmaal per dag was de concentratie van fluconazol na 12 dagen 73 µg/g en 7 dagen na stopzetting van de behandeling was ze nog altijd 5,8 µg/g. Met een dosering van 150 mg eenmaal per week was de concentratie van fluconazol in het stratum corneum op dag 7 23,4 µg/g en 7 dagen na de tweede dosis was de concentratie nog 7,1 µg/g.

De concentratie van fluconazol in nagels na 4 maanden behandeling met 150 mg eenmaal per week was 4,05 µg/g in gezonde en 1,8 µg/g in zieke nagels; en fluconazol was 6 maanden na het einde van de behandeling nog meetbaar in nagelmonsters.

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

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

Farmacokinetiek tijdens de borstvoeding

Er is een farmacokinetische studie uitgevoerd bij tien vrouwen die borstvoeding gaven en die tijdelijk of definitief waren gestopt met hun zuigelingen borstvoeding te geven. In die studie werden de concentraties van fluconazol in het plasma en in de moedermelk gedurende 48 uur gemeten na een enkele dosis van 150 mg fluconazol. De concentratie van fluconazol in de moedermelk bedroeg gemiddeld circa 98% van die in het plasma van de moeder. De gemiddelde piekconcentratie in de moedermelk bedroeg 2,61 mg/l en werd 5,2 uur na de toediening bereikt. De geschatte dagelijkse dosis fluconazol die een baby via moedermelk krijgt

(op basis van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) gebaseerd op de gemiddelde piekconcentratie in de melk is 0,39 mg/kg/dag, wat ongeveer 40% van de aanbevolen dosis is bij pasgeborenen (< 2 weken oud) of 13% van de aanbevolen dosis bij zuigelingen voor mucosale candidose.

Farmacokinetiek bij kinderen

Farmacokinetische gegevens werden onderzocht bij 113 pediatrische patiënten in 5 studies: 2 studies met eenmalige toediening, 2 studies met herhaalde toediening en een studie bij premature pasgeborenen. Gegevens van één studie konden niet worden geïnterpreteerd wegens veranderingen van de galenische vorm tijdens de studie. Voorts waren er nog gegevens van een compassionate-usestudie.

Na toediening van fluconazol 2-8 mg/kg aan kinderen in de leeftijdsgroep van 9 maanden tot 15 jaar werd een AUC van ongeveer 38 µg.uur/ml gevonden met eenheidsdosis van 1 mg/kg. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol bedroeg 15 tot 18 uur en het distributievolume was ongeveer 880 ml/kg na herhaalde toediening. Een hogere plasma-eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 24 uur werd gevonden na eenmalige toediening. Dat is vergelijkbaar met de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol na eenmalige toediening van 3 mg/kg i.v. bij kinderen in de leeftijdsgroep van 11 dagen tot 11 maanden. Het distributievolume in die leeftijdsgroep was ongeveer 950 ml/kg.

De ervaring met fluconazol bij pasgeborenen is beperkt tot farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij toediening van de eerste dosis was 24 uur (spreiding 9-36 uur) en het gemiddelde geboortegewicht was 0,9 kg (spreiding 0,75-1,10 kg) bij 12 voortijdig geboren pasgeborenen met een gemiddelde zwangerschapsleeftijd van ongeveer 28 weken. Zeven patiënten hebben het protocol afgewerkt: er werden hoogstens vijf intraveneuze infusen van 6 mg/kg fluconazol toegediend om de 72 uur. De gemiddelde halfwaardetijd (uur) was 74 (spreiding 44-185) op dag 1 en daarna daalde die na verloop van tijd tot gemiddeld 53 (spreiding 30-131) op dag 7 en 47 (spreiding 27-68) op dag 13. De oppervlakte onder de curve (microgram.uur/ml) was 271 (spreiding 173-385) op dag 1, steeg tot gemiddeld 490 (spreiding 292-734) op dag 7 en daalde tot gemiddeld 360 (spreiding 167-566) op dag 13. Het distributievolume (ml/kg) was 1183 (spreiding 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (spreiding 510-2130) op dag 7 en 1328 (spreiding 1040-1680) op dag 13.

Farmacokinetiek bij ouderen

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

In dierexperimenteel onderzoek is er een correlatie tussen de MIC-waarden en de werkzaamheid tegen experimentele mycosen door *Candida* spp. In klinische studies is er een bijna lineaire 1-op-1-verhouding tussen de AUC en de dosering van fluconazol. Er is ook een

directe, hoewel niet-perfecte relatie tussen de AUC of de dosering en een succesvolle klinische respons op de behandeling bij candidose van de mond en in mindere mate bij candidemie. Genezing is minder waarschijnlijk bij infecties die worden veroorzaakt door stammen met een hogere MIC ten opzichte van fluconazol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Carcinogenese

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

Mutagenese

Fluconazol, met of zonder metabole activering, testte negatief voor mutageniciteit in 4 stammen van *Salmonella typhimurium* en in het L5178Y-systeem van lymfoomcellen bij muizen. Cytogenetische studies in vivo (beenmergcellen van muizen, na orale toediening fluconazol) en *in vitro* (humane lymfocyten blootgesteld aan fluconazol bij 1000 µg/ml) hebben geen aanwijzingen voor chromosomale mutaties getoond.

Reproductietoxiciteit

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Lactosemonohydraat

Samenvatting van de productkenmerken

Microkristallijne cellulose
Vooraf gegelatiniseerd maiszetmeel
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat

Huls van de capsule:

Fluconazole Viatris 50 mg harde capsules

Titaniumdioxide (E171)
Chinolinegeel (E104)
Geel ijzeroxide (E172)
Patentblauw V (E131)
Gelatine

Fluconazole Viatris 100 mg harde capsules

Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Gelatine

Fluconazole Viatris 150 mg harde capsules

Titaniumdioxide (E171)
Chinolinegeel (E104)
Zonnegeel (E110)
Gelatine

Fluconazole Viatris 200 mg harde capsules

Titaniumdioxide (E171)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante pvc/aluminium-blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

Fluconazole Viatris 50 mg harde capsules

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 en 100 harde capsules

Samenvatting van de productkenmerken

Fluconazole Viatris 100 mg en 200 mg harde capsules

7, 10, 14, 20, 28, 50 en 100 harde capsules

Fluconazole Viatris 150 mg harde capsules

1, 2 en 4 harde capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ongebruikte geneesmiddelen of afvalstoffen moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden verwijderd.

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

Viatris GX
Terhulpssteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Fluconazole Viatris 50 mg: BE319024
Fluconazole Viatris 100 mg: BE319033
Fluconazole Viatris 150 mg: BE319042
Fluconazole Viatris 200 mg: BE319051

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/06/2008
Datum van laatste verlenging: 13/09/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Herzieningsdatum: 02/2024
Goedkeuringsdatum: 03/2024