SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fluconazole Teva 50 mg harde capsules
Fluconazole Teva 150 mg harde capsules
Fluconazole Teva 200 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fluconazole Teva 50 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 50 mg fluconazol.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke capsule bevat 47 mg lactosemonohydraat.

Fluconazole Teva 150 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 150 mg fluconazol.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke capsule bevat 141 mg lactosemonohydraat.

Fluconazole Teva 200 mg harde capsules
Elke harde capsule bevat 200 mg fluconazol.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke capsule bevat 188 mg lactosemonohydraat en 0,090 mg azorubine (E122).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsules.

Fluconazole Teva 50 mg harde capsules
Gelatine capsules met een lichtblauwe opake dop en wit opaak lichaam.

Fluconazole Teva 150 mg harde capsules
Gelatine capsules met een lichtblauwe opake dop en lichtblauw opaak lichaam.

Fluconazole Teva 200 mg harde capsules
Gelatine capsules met een paarse opake dop en wit opaak lichaam.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Fluconazol is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:
- Cryptokokken meningitis (zie rubriek 4.4)
- Coccidioïdomycose (zie rubriek 4.4)

- Invasieve candidiasis.
- Mucosale candidiasis, waaronder orofaryngeale, oesofageale candidiasis, candidurie en chronische mucocutane candidiasis.
- Chronische orale atrofische candidiasis ('denture sore mouth') indien mondhygiëne of topische behandeling onvoldoende is.
- Acute of recidiverende vaginale candidiasis; wanneer lokale therapie niet geschikt is.
- *Candida balanitis* wanneer lokale therapie niet geschikt is.
- Dermatomycose waaronder *tinea pedis, tinea corporis, tinea cruris, tinea versicolor* en dermale *candida*-infecties wanneer systemische therapie geïndiceerd is.
- *Tinea unguinium (onychomycose)* wanneer andere middelen als niet geschikt worden beschouwd.

Fluconazol is geïndiceerd bij volwassenen voor de profylaxe van:

- Recidief van cryptokokken meningitis bij patiënten met een hoog recidiefrisico.
- Recidief van orofaryngeale of oesofageale candidiasis bij patiënten met hiv-infectie die een hoog recidiefrisico hebben.
- Om de incidentie van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episoden per jaar) te verminderen.
- Profylaxe van candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie (zoals patiënten met hematologische maligniteiten die chemotherapie krijgen of patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie ontvangen (zie rubriek 5.1)).

Fluconazol is geïndiceerd bij voldragen pasgeborenen, zuigelingen, peuters, kinderen en adolescenten van 0 tot 17 jaar oud;

Fluconazol wordt gebruikt voor de behandeling van mucosale candidiasis (orofaryngeaal, oesofageaal), invasieve candidiasis, cryptokokken meningitis en de profylaxe van candida-infecties bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie. Fluconazol kan gebruikt worden als onderhoudsbehandeling om een recidief van cryptokokken meningitis te voorkomen bij kinderen met een hoog recidiefrisico (zie rubriek 4.4).

De behandeling mag worden ingesteld voordat de resultaten van de kweken en van andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Echter, zodra deze resultaten beschikbaar zijn, dient de antifungale behandeling dienovereenkomstig te worden aangepast.

Er dient rekening gehouden te worden met de officiële richtlijnen met betrekking tot het geschikt gebruik van antifungale preparaten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis fluconazol moet worden gebaseerd op de aard en ernst van de schimmelinfectie. De behandeling van infecties waarbij herhaalde toediening nodig is, dient te worden voortgezet tot de klinische parameters of laboratoriumtests uitwijzen dat de actieve schimmelinfectie tot rust is gekomen. Een inadequate behandelingsduur kan leiden tot recidivering van de actieve infectie.

Volwassenen:

Indicaties		**Dosering**	**Behandelingsduur**
Cryptokokkose	Behandeling van	Oplaaddosis: 400 mg	Gewoonlijk ten

	cryptokokken meningitis	op Dag 1 Volgende dosis: 200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	minste 6 tot 8 weken. Bij levensbedreigende infecties kan de dagelijkse dosis tot 800 mg verhoogd worden.
	Onderhoudsbehandeling voor de preventie van recidief van cryptokokken meningitis bij patiënten met hoog recidiefrisico.	200 mg eenmaal per dag	Onbepaald met een dagelijkse dosis van 200 mg
Coccidioïdomycose		200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	11 maanden tot 24 maanden of langer afhankelijk van de patiënt. 800 mg dagelijks kan overwogen worden voor sommige infecties en in het bijzonder voor meningitis
Invasieve candidiasis		Oplaaddosis: 800 mg op Dag 1 Volgende dosis: 400 mg eenmaal per dag	Over het algemeen is de aanbevolen behandelingsduur voor candidemie 2 weken na het eerste negatieve resultaat van de bloedcultuur en het verdwijnen van de tekenen en symptomen die toe te schrijven zijn aan de candidemie.
Behandeling van mucosale candidiasis	Orofaryngeale candidiasis	Oplaaddosis: 200 tot 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen (totdat orofaryngeale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen gebruikt worden bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	Oesofageale candidiasis	Oplaaddosis: 200 tot 400 mg op Dag 1 Volgende dosis: 100 mg tot 200 mg eenmaal per dag	14 tot 30 dagen (totdat oesofageale candidiasis in remissie is). Langere perioden kunnen

			gebruikt worden bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	Candidurie	200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	7 tot 21 dagen. Langere perioden kunnen gebruikt worden bij patiënten met een ernstig gecompromitteerde immuunfunctie.
	Chronische atrofische candidiasis	50 mg eenmaal per dag	14 dagen
	Chronische mucocutane candidiasis	50 mg tot 100 mg eenmaal per dag	Tot 28 dagen. Langere perioden zowel afhankelijk van de ernst van de infectie als van de onderliggende immunosuppressie en de infectie
Preventie van recidief van mucosale candidiasis bij patiënten met een hiv-infectie met een hoog risico op recidief	Orofaryngeale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of 200 mg driemaal per week.	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immunosuppressie
	Oesofageale candidiasis	100 mg tot 200 mg eenmaal per dag of 200 mg driemaal per week.	Een onbepaalde periode voor patiënten met chronische immunosuppressie
Genitale candidiasis	Acute vaginale candidiasis Candida balanitis	150 mg	Eenmalige dosis
	Behandeling en profylaxe van recidiverende vaginale candidiasis (4 of meer episoden per jaar).	150 mg elke derde dag voor een totaal van 3 dosissen (dag 1, 4, en 7) gevolgd door een onderhoudsdosering van 150 mg eenmaal per week	Onderhoudsdosering: 6 maanden.
Dermatomycose	*tinea pedis,* *tinea corporis,* *tinea cruris,* *candida*-infecties	150 mg eenmaal per week of 50 mg eenmaal per dag	2 tot 4 weken, tinea pedis kan een behandeling tot 6 weken vereisen
	tinea versicolor	300 mg tot 400 mg eenmaal per week	1 tot 3 weken
		50 mg eenmaal per	2 tot 4 weken

		dag	
	tinea unguium (onychomycose)	150 mg eenmaal per week	De behandeling moet voortgezet worden totdat de geïnfecteerde nagel vervangen is (een niet-geïnfecteerde nagel groeit in). De hergroei van vinger- en teennagels vereist gewoonlijk 3 tot 6 maanden en 6 tot 12 maanden respectievelijk. De groeisnelheid kan echter sterk verschillen volgens de persoon en de leeftijd. Na een succesvolle behandeling van langdurige chronische infecties kunnen de nagels soms misvormd blijven.
Profylaxe van candida-infecties bij patiënten met langdurige neutropenie		200 mg tot 400 mg eenmaal per dag	De behandeling moet enkele dagen voor het verwachte begin van de neutropenie gestart worden en gedurende 7 dagen na het herstel van de neutropenie voorgezet worden nadat het aantal neutrofielen boven 1000 cellen per mm^3 gestegen is.

Speciale populaties

Ouderen
De dosering moet aangepast worden op basis van de nierfunctie (zie "*Nierinsufficiëntie*").

Nierinsufficiëntie
Fluconazole Teva wordt hoofdzakelijk als ongewijzigde werkzame stof in de urine uitgescheiden. Bij behandeling met een eenmalige dosis zijn er geen dosisaanpassingen nodig. Bij patiënten (inclusief pediatrische patiënten) met een verstoorde nierfunctie die multipele dosissen van fluconazol zullen krijgen, moet een startdosis van 50 mg tot 400 mg gegeven worden, gebaseerd op de aanbevolen

dagelijkse dosis voor de indicatie. Na deze initiële oplaaddosis moet de dagelijkse dosis (afhankelijk van de indicatie) gebaseerd zijn op de volgende tabel:

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

Patiënten die gehemodialyseerd worden, moeten na elke hemodialyse 100% van de aanbevolen dosis krijgen; op de dagen waarop geen dialyse plaatsvindt, moeten de patiënten een lagere dosis krijgen afhankelijk van hun creatinineklaring.

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

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

Evenals bij soortgelijke infecties bij volwassenen, is de duur van de behandeling gebaseerd op de klinische en mycologische respons. Fluconazol wordt toegediend in één enkele dagelijkse dosis.

Voor pediatrische patiënten met een verminderde nierfunctie, zie dosering in "*Nierinsufficiëntie*". De farmacokinetiek van fluconazol werd niet bestudeerd bij pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie (voor "Voldragen pasgeborenen" die vaak primaire nierimmaturiteit vertonen, zie hieronder).

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

Indicatie	**Dosering**	**Aanbevelingen**
Mucosale candidiasis	Startdosis: 6 mg/kg Volgende dosis: 3 mg/kg eenmaal per dag	De startdosis mag op de eerste dag gebruikt worden om de steady state spiegels sneller te bereiken
Invasieve candidiasis Cryptokokken meningitis	Dosis: 6 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
Onderhoudsbehandeling voor de preventie van recidief van cryptokokken meningitis bij kinderen met hoog risico op een recidief	Dosis: 6 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de ernst van de ziekte
Profylaxe van *Candida* bij patiënten met een gecompromitteerde immuunfunctie	Dosis: 3 tot 12 mg/kg eenmaal per dag	Afhankelijk van de uitgebreidheid en de duur van de geïnduceerde neutropenie (zie Dosering voor volwassenen)

Adolescenten (van 12 tot 17 jaar oud):
Afhankelijk van het gewicht en de puberale ontwikkeling, moet de voorschrijvende arts evalueren wat de meest geschikte dosering (volwassenen of kinderen) is. De klinische gegevens wijzen erop dat kinderen een hogere klaring van fluconazol hebben dan deze die waargenomen wordt bij 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 voor de indicatie genitale candidiasis bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare veiligheidsgegevens voor de andere pediatrische indicaties worden beschreven in rubriek 4.8. Als de behandeling voor genitale candidiasis noodzakelijk is bij adolescenten (van 12 tot 17 jaar oud), moet de dosering dezelfde zijn als deze voor volwassenen.

Voldragen pasgeborenen (0 tot 27 dagen):
Bij pasgeborenen wordt fluconazol traag uitgescheiden. Er bestaan weinig farmacokinetische gegevens om deze dosering te ondersteunen bij voldragen pasgeborenen (zie rubriek 5.2).

Leeftijdsgroep	Dosering	Aanbevelingen
Voldragen pasgeborenen (0 tot 14 dagen)	Dezelfde dosis in mg/kg als voor zuigelingen, peuters en kinderen moet om de 72 uur toegediend worden	Een maximale dosis van 12 mg/kg om de 72 uur mag niet overschreden worden.
Voldragen pasgeborenen (15 tot 27 dagen)	Dezelfde dosis in mg/kg als voor zuigelingen, peuters en kinderen moet om de 48 uur toegediend worden	Een maximale dosis van 12 mg/kg om de 48uur mag niet overschreden worden.

Wijze van toediening
Fluconazol mag oraal (capsules en poeder voor orale suspensie) of via intraveneuze infusie (oplossing voor infusie) toegediend worden; de wijze van toediening is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Bij het overschakelen van de intraveneuze naar de orale toediening of omgekeerd is het niet nodig om de dagelijkse dosis te veranderen.

De arts dient de meest geschikte farmaceutische vorm en sterkte voor te schrijven in overeenstemming met de leeftijd, het gewicht en de dosis. De capsulevorm is niet aangepast voor gebruik bij zuigelingen en kleine kinderen. Er zijn orale vloeibare vormen van fluconazol beschikbaar die meer geschikt zijn voor deze populatie.

De capsules moeten in hun geheel en onafhankelijk van voedselinname ingeslikt worden.

4.3 Contra-indicaties

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

Op basis van de resultaten van een interactiestudie met multipele dosissen is de gelijktijdige toediening van terfenadine gecontra-indiceerd bij patiënten die fluconazol in multipele dosissen van 400 mg per dag of hoger krijgen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een verlenging van het QT-interval veroorzaken en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via cytochroom P450 (CYP) 3A4 zoals cisapride, astemizol, pimozide, kinidine en erythromycine 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 bestudeerd voor de behandeling van *tinea capitis* bij kinderen. Het bleek niet superieur te zijn ten opzichte van griseofulvine en het globale succespercentage was lager dan 20%. Bijgevolg mag fluconazol niet gebruikt worden voor *tinea capitis*.

Cryptokokkose
De aanwijzingen voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van cryptokokkose op andere plaatsen (bijv. cryptokokkose van de longen en de huid) zijn beperkt. Hierdoor is het niet mogelijk om specifieke dosisaanbevelingen te geven.

Diepe endemische mycosen
De aanwijzingen voor de werkzaamheid van fluconazol bij de behandeling van andere vormen van endemische mycosen zoals paracoccidioidomycosis, lymfocutane sporotrichose en histoplasmose zijn beperkt. Hierdoor is het niet mogelijk om specifieke dosisaanbevelingen te geven.

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 (zie rubriek 5.1)..

Nieren
Fluconazol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met nierdisfunctie (zie rubriek 4.2).

Bijnierinsufficiëntie
Van ketoconazol is bekend dat het bijnierinsufficiëntie veroorzaakt en dit kon ook, hoewel in zeldzame gevallen, vastgesteld worden bij fluconazol.
Voor meer informatie over bijnierinsufficiëntie gerelateerd aan gelijktijdige behandeling met prednison, zie rubriek 4.5 “**Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen**”.

Lever en galwegen
Fluconazol moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met leverdisfunctie.
Fluconazol werd in verband gebracht met zeldzame gevallen van ernstige levertoxiciteit, inclusief fatale gevallen, voornamelijk bij patiënten met ernstige onderliggende medische aandoeningen. In gevallen van fluconazol-geassocieerde levertoxiciteit werd er geen duidelijk verband met de totale dagdosis, de duur van de behandeling, het geslacht of de leeftijd van de patiënt waargenomen. Fluconazol levertoxiciteit was gewoonlijk reversibel bij stopzetting van de behandeling.
Patiënten die abnormale leverfunctietesten ontwikkelen tijdens de behandeling met fluconazol, moeten strikt opgevolgd worden voor de ontwikkeling van ernstigere leverletsels. De patiënten moeten geïnformeerd worden over suggestieve symptomen van ernstige levereffecten (belangrijke asthenie, anorexie, aanhoudende misselijkheid, braken en geelzucht). De behandeling met fluconazol moet onmiddellijk stopgezet worden en de patiënt moet een arts raadplegen.

Hart- en bloedvaten
Sommige azolen, met inbegrip van fluconazol, werden in verband gebracht met een verlenging van het QT-interval op het elektrocardiogram. Fluconazol veroorzaakt QT-verlenging via de remming van de rectificerende kaliumstroom (I_{kr}). De QT-verlenging veroorzaakt door andere geneesmiddelen (zoals amiodarone) kan worden versterkt door de remming van cytochroom P450 (CYP) 3A4. Tijdens post-

marketing surveillance waren er zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging en torsades de pointes bij patiënten die fluconazol toegediend kregen. Deze rapporten omvatten ernstig zieke patiënten met verschillende storende risicofactoren zoals structurele hartziekten, elektrolytenafwijkingen en gelijktijdige behandelingen die er kunnen toe bijgedragen hebben. Patiënten met hypokaliëmie en gevorderd hartfalen hebben een verhoogd risico op het optreden van levensbedreigende ventriculaire aritmieën en *torsades de pointes*.

Fluconazol moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met deze potentieel pro-aritmische aandoeningen. De gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via het cytochroom P 450 (CYP) 3A4 is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Halofantrine
Halofantrine bleek het QTc-interval te verlengen in de aanbevolen therapeutische dosis en is een substraat van CYP3A4. Het gelijktijdig gebruik van fluconazol en halofantrine wordt bijgevolg niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dermatologische reacties
Patiënten hebben tijdens behandeling met fluconazol in zeldzame gevallen exfoliatieve huidreacties ontwikkeld, zoals het Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse. Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) is gemeld. AIDS patiënten zijn gevoeliger voor de ontwikkeling van ernstige huidreacties op veel geneesmiddelen. Als een patiënt die voor een oppervlakkige schimmelinfectie wordt behandeld, een huiduitslag ontwikkelt die aan fluconazol kan worden toegeschreven, dient de patiënt niet langer met dit geneesmiddel te worden behandeld. Patiënten met invasieve/systemische schimmelinfecties die huiduitslag ontwikkelen, moeten strikt opgevolgd worden en fluconazol moet stopgezet worden in geval van de ontwikkeling van bulleuze letsels of erythema multiforme.

Overgevoeligheid
In zeldzame gevallen is anafylaxie gerapporteerd (zie rubriek 4.3).

Cytochroom P450
Fluconazol is een matige CYP2C9- en CYP3A4-remmer. Fluconazol is ook een sterke remmer van CYP2C19. Patiënten die behandeld worden met fluconazol en die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 worden gemetaboliseerd, moeten opgevolgd worden (zie rubriek 4.5).

Terfenadine
De gelijktijdige toediening van fluconazol in dosissen lager dan 400 mg per dag in combinatie met terfenadine moet zorgvuldig opgevolgd worden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Hulpstoffen

Lactose
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Fluconazole Teva 200 mg harde capsules
Azorubine (E122)
Kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Cisapride: Er waren meldingen van cardiale voorvallen waaronder torsades de pointes bij patiënten bij wie fluconazol en cisapride gelijktijdig werden toegediend. Een gecontroleerde studie toonde aan dat de gelijktijdige toediening van fluconazol 200 mg eenmaal per dag en cisapride 20 mg viermaal per dag leidde tot een significante toename van de plasmaspiegels van cisapride en een verlenging van het QTc-interval. De gelijktijdige toediening van fluconazol en cisapride is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Terfenadine: Omwille van het optreden van ernstige hartritmestoornissen secundair aan de verlenging van het QTc-interval bij patiënten die azool-antimycotica krijgen in combinatie met terfenadine, werden interactiestudies uitgevoerd. Een studie in een dosering van 200 mg fluconazol per dag kon een verlenging van het QTc-interval niet aantonen. Een andere studie in een dosering van 400 mg fluconazol per dag en 800 mg fluconazol per dag toonde dat fluconazol toegediend in dosissen van 400 mg per dag of hoger de plasmaspiegels van terfenadine significant verhoogt indien ze gelijktijdig worden toegediend. Het gecombineerd gebruik van fluconazol in doseringen van 400 mg of hoger met terfenadine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De gelijktijdige toediening van fluconazol in doseringen lager dan 400 mg per dag met terfenadine moet zorgvuldig opgevolgd worden.

Astemizol: De gelijktijdige toediening van fluconazol met astemizol kan de klaring van astemizol verminderen. De resulterende verhoogde plasmaconcentraties van astemizol kunnen leiden tot QT-verlenging en zeldzame voorvallen van torsades de pointes. De gelijktijdige toediening van fluconazol en astemizol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Pimozide: Hoewel niet *in vitro* of *in vivo* onderzocht, kan de gelijktijdige toediening van fluconazol met pimozide leiden tot remming van het metabolisme van pimozide. De verhoogde plasmaconcentraties van pimozide kunnen leiden tot QT-verlenging en zeldzame voorvallen van torsades de pointes. De gelijktijdige toediening van fluconazol en pimozide is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Kinidine: Hoewel niet *in vitro* of *in vivo* onderzocht, kan de gelijktijdige toediening van fluconazol met kinidine leiden tot remming van het metabolisme van kinidine. Het gebruik van kinidine werd in verband gebracht met QT-verlenging en zeldzame voorvallen van torsades de pointes. De gelijktijdige toediening van fluconazol en kinidine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Erythromycine: Het gelijktijdig gebruik van fluconazol en erythromycine kan het risico op cardiotoxiciteit (verlengd QT-interval, torsades de pointes) en daaropvolgende plotselinge hartdood verhogen. De gelijktijdige toediening van fluconazol en erythromycine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Halofantrine: Fluconazol kan de plasmaconcentraties van halofantrine verhogen als gevolg van een remmend effect op CYP3A4. Het gelijktijdig gebruik van fluconazol en halofantrine kan het risico op cardiotoxiciteit (verlengd QT-interval, torsades de pointes) en daaropvolgende plotselinge hartdood verhogen. Deze combinatie moet vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik waarbij voorzichtigheid dient te worden betracht:

Amiodarone: De gelijktijdige toediening van fluconazol met amiodarone kan de QT-verlenging verhogen. Voorzichtigheid dient te worden betracht als gelijktijdig gebruik van fluconazol en amiodarone noodzakelijk is, met name met hoge doses fluconazol (800 mg).

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

Het effect van andere geneesmiddelen op fluconazol

Rifampicine: De gelijktijdige toediening van fluconazol en rifampicine leidde tot 25% vermindering van de AUC en een 20% kortere halfwaardetijd van fluconazol. Bij patiënten die gelijktijdig rifampicine krijgen, moet een verhoging van de dosis fluconazol overwogen worden.

Interactiestudies toonden aan dat als oraal fluconazol gelijktijdig wordt toegediend met voedsel, cimetidine, antacida of na volledige lichaamsbestraling bij beenmergtransplantatie, er geen klinisch significante verstoring van de absorptie van fluconazol optreedt.

Hydrochloorthiazide: In een farmacokinetische interactiestudie werd door de gelijktijdige toediening van multipele dosissen hydrochloorthiazide aan gezonde vrijwilligers die met fluconazol behandeld werden, de plasmaconcentratie van fluconazol verhoogd met 40%. Een effect van deze omvang zou bij personen die met diuretica worden behandeld geen verandering in het doseringsschema van fluconazol noodzakelijk moeten maken.

Het effect van fluconazol op andere geneesmiddelen

Fluconazol is een matige remmer van cytochroom P450 (CYP), van iso-enzymen 2C9 en 3A4. Fluconazol is ook een sterke remmer van iso-enzym CYP2C19. Naast de waargenomen/gedocumenteerde interacties die hieronder worden vermeld, bestaat er een risico op verhoogde plasmaconcentraties van andere verbindingen die door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden indien ze gelijktijdig met fluconazol worden toegediend. Bijgevolg is voorzichtigheid vereist bij het gebruik van deze combinaties en de patiënten moeten nauwgezet opgevolgd worden. Het enzymremmend effect van fluconazol houdt 4-5 dagen na stopzetting aan als gevolg van de lange halfwaardetijd van fluconazol (zie rubriek 4.3).

Abrocitinib: Fluconazol (remmer van CYP2C19, 2C9, 3A4) verhoogde de blootstelling aan het actieve deel van abrocitinib met 155%. Indien gelijktijdig toegediend met fluconazol, dient de dosis abrocitinib aangepast te worden overeenkomstig de voorschrijfinformatie van abrocitinib.

Alfentanil: Tijdens gelijktijdige behandeling met fluconazol (400 mg) en intraveneus alfentanil (20 µg/kg) bij gezonde vrijwilligers verdubbelde de AUC 10 van alfentanil, waarschijnlijk door remming van CYP3A4. Een dosisaanpassing van alfentanil kan nodig zijn.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazol verhoogt het effect van amitriptyline en nortriptyline. 5-nortriptyline en/of S-amitriptyline kunnen gemeten worden in het begin van de combinatietherapie en na één week. De dosis van amitriptyline/nortriptyline moet indien nodig aangepast worden.

Amfotericine B: De gelijktijdige toediening van fluconazol en amfotericine B aan geïnfecteerde normale en immuungecompromitteerde muizen toonde de volgende resultaten: een klein additief antimycotisch effect bij systemische infectie met *C. albicans*, geen interactie bij intracraniële infectie met *Cryptococcus neoformans*, en antagonisme van de twee geneesmiddelen bij systemische infectie met *Aspergillus fumigatus*. De klinische betekenis van de resultaten die verkregen werden in deze studies, is onbekend.

Anticoagulantia: In de post-marketing ervaring zijn er, zoals met andere azool antimycotica, bloedingen gemeld (blauwe plekken, epistaxis, gastro-intestinale bloeding, hematurie, en melaena) in associatie met een toename van de protrombinetijd bij patiënten die gelijktijdig fluconazol en warfarine kregen. Tijdens de gelijktijdige behandeling met fluconazol en warfarine was de protrombinetijd tot 2-maal verlengd, waarschijnlijk als gevolg van de remming van het metabolisme van warfarine via CYP2C9. Bij patiënten die gelijktijdig met coumarine-type of indanedione-type anticoagulantia en fluconazol worden behandeld, moet de protrombinetijd nauwgezet gecontroleerd worden. Een dosisaanpassing van de anticoagulantia kan nodig zijn.

Benzodiazepines (met korte werkingsduur), d.w.z. midazolam, triazolam: Na orale toediening van midazolam, veroorzaakte fluconazol een aanzienlijke toename van de concentraties en psychomotorische effecten van midazolam. Bij gelijktijdig oraal gebruik van fluconazol 200 mg en midazolam 7,5 mg waren de AUC en de halfwaardetijd van midazolam respectievelijk 3,7-maal en 2,2-maal verhoogd. Bij gelijktijdig gebruik van fluconazol 200 mg per dag en triazolam 0,25 mg waren de AUC en de halfwaardetijd van triazolam respectievelijk 4,4-maal en 2,3-maal verhoogd. Versterkte en langdurigere effecten van triazolam werden waargenomen bij gelijktijdige behandeling met fluconazol. Als de gelijktijdige behandeling met benzodiazepines nodig is bij patiënten die behandeld worden met fluconazol, moet een verlaging van de dosis benzodiazepines overwogen worden, en de patiënten moeten zorgvuldig gecontroleerd worden.

Carbamazepine: Fluconazol remt het metabolisme van carbamazepine en een toename van serumcarbamazepine van 30% werd waargenomen. Er bestaat een risico op de ontwikkeling van carbamazepine toxiciteit. Een dosisaanpassing van carbamazepine kan nodig zijn afhankelijk van de effect/concentratiemetingen.

Calciumantagonisten: Bepaalde calciumantagonisten (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil en felodipine) worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Fluconazol kan de systemische blootstelling van calciumantagonisten verhogen. Frequente monitoring voor bijwerkingen wordt aanbevolen.

Celecoxib: Tijdens de gelijktijdige behandeling met fluconazol (200 mg per dag) en celecoxib (200 mg) waren de Cmax en de AUC van celecoxib met respectievelijk 68% en 134% verhoogd. Het kan nodig zijn om de dosis van celecoxib te halveren indien het wordt toegediend in combinatie met fluconazol.

Cyclofosfamide: De combinatietherapie met cyclofosfamide en fluconazol leidt tot een stijging van serumbilirubine en serumcreatinine. De combinatie kan gebruikt worden indien meer rekening wordt gehouden met het risico op een verhoogde serumbilirubine en serumcreatinine.

Fentanyl: Er werd een fataal geval van fentanyl intoxicatie als gevolg van de mogelijke interactie tussen fentanyl en fluconazol gemeld. Bovendien werd bij gezonde vrijwilligers aangetoond dat fluconazol de eliminatie van fentanyl significant vertraagde. Verhoogde fentanyl concentraties kunnen leiden tot respiratoire depressie. De patiënten moeten strikt opgevolgd worden voor het mogelijk risico van respiratoire depressie. Een dosisaanpassing van fentanyl kan nodig zijn.

HMG-CoA-reductaseremmers: Het risico op myopathie en rhabdomyolyse neemt toe (dosisafhankelijk) wanneer fluconazol wordt toegediend samen met HMG-CoA-reductaseremmers die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, zoals atorvastatine en simvastatine, of door CYP2C9, zoals fluvastatine (verminderd hepatisch metabolisme van de statine). Als een gelijktijdige behandeling noodzakelijk is, moeten de patiënten geobserveerd worden voor symptomen van myopathie en rhabdomyolyse en moeten de creatinekinasespiegels gecontroleerd worden. De behandeling met HMG-CoA-reductaseremmers moet stopgezet worden als er een uitgesproken toename van de creatinekinasespiegels wordt waargenomen of als myopathie/rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed. Lagere doses HMG-CoA-reductase- remmers kunnen overeenkomstig de voorschrijfinformatie van de statines nodig zijn.

Ibrutinib: Matige remmers van CYP3A4 zoals fluconazol verhogen de plasmaconcentraties van ibrutinib en kunnen het risico op toxiciteit verhogen. Als de combinatie niet kan worden vermeden, verlaag dan de dosis ibrutinib naar 280 mg eenmaal daags (twee capsules) voor de duur van het gebruik van de remmer en zorg voor nauwlettende klinische controle.

Ivacaftor (alleen of gecombineerd met geneesmiddelen uit dezelfde therapeutische klasse): 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. Een verlaging van de dosis ivacaftor (alleen of gecombineerd) is overeenkomstig de voorschrijfinformatie van ivacaftor (alleen of gecombineerd) nodig.

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

Immunosuppressiva (d.w.z. ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus):

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

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

Sirolimus: Fluconazol verhoogt de plasmaconcentraties van sirolimus, vermoedelijk door remming van het metabolisme van sirolimus via CYP3A4 en P-glycoproteïne. Deze combinatie kan gebruikt worden met een dosisaanpassing van sirolimus die afhankelijk is van de effect/concentratiemetingen.

Tacrolimus: Fluconazol kan de serumconcentraties van oraal toegediend tacrolimus tot 5-maal verhogen als gevolg van de remming van het metabolisme van tacrolimus door CYP3A4 in de darmen. Er werden geen significante farmacokinetische veranderingen waargenomen wanneer tacrolimus intraveneus werd toegediend. Verhoogde spiegels van tacrolimus werden in verband gebracht met nefrotoxiciteit. De dosis van oraal toegediend tacrolimus moet verlaagd worden afhankelijk van de concentratie van tacrolimus.

Losartan: Fluconazol remt het metabolisme van losartan tot zijn actieve metaboliet (E-31 74) die verantwoordelijk is voor het grootste deel van het angiotensine II-receptor antagonisme dat optreedt tijdens de behandeling met losartan. De patiënten moeten hun bloeddruk voortdurend laten controleren.

Lurasidon: Matige remmers van CYP3A4 zoals fluconazol kunnen de plasmaconcentraties van lurasidon verhogen. Als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient de dosis lurasidon overeenkomstig de voorschrijfinformatie van lurasidon te worden verlaagd.

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen: De C_{max} en de AUC van flurbiprofen waren met respectievelijk 23% en 81% verhoogd indien het gelijktijdig met fluconazol werd toegediend in vergelijking met de toediening van flurbiprofen alleen. Ook de C_{max} en de AUC van de farmacologisch actieve isomeer [S-(+)-ibuprofen] waren met respectievelijk 15% en 82% verhoogd, indien fluconazol gelijktijdig met racemisch ibuprofen (400 mg) werd toegediend in vergelijking met de toediening van racemisch ibuprofen alleen.
Hoewel niet specifiek onderzocht, kan fluconazol de systemische blootstelling verhogen van andere NSAID's die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 (bijv. naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Een frequente monitoring voor bijwerkingen en NSAID-gerelateerde toxiciteit wordt aanbevolen. Een dosisaanpassing van NSAID's kan nodig zijn.

Fenytoïne: Fluconazol remt het levermetabolisme van fenytoïne. De gelijktijdige herhaalde toediening van 200 mg fluconazol en 250 mg fenytoïne intraveneus leidde tot een verhoging van de AUC_{24} en C_{min} van fenytoïne met respectievelijk 75% en 128%. In geval van gelijktijdige toediening moeten de serumconcentraties van fenytoïne gecontroleerd worden om fenytoïne toxiciteit te voorkomen.

Prednison: Een case-report meldde dat een patiënt die een levertransplantatie onderging en die behandeld werd met prednison, een acute bijnierschorsinsufficiëntie ontwikkelde als een behandeling gedurende 3 maanden met fluconazol werd stopgezet. De stopzetting van fluconazol veroorzaakte vermoedelijk een versterkte activiteit van CYP3A4 die leidde tot een verhoogd metabolisme van prednison. Patiënten die langdurig behandeld worden met fluconazol en prednison, moeten zorgvuldig gecontroleerd worden voor bijnierschorsinsufficiëntie als fluconazol wordt stopgezet.

Rifabutine: Fluconazol verhoogt de serumconcentraties van rifabutine, wat leidt tot een stijging van de AUC van rifabutine met maximaal 80%. Er waren meldingen van uveïtis bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met fluconazol en rifabutine. Bij combinatietherapie moet rekening worden gehouden met de symptomen van rifabutine toxiciteit.

Saquinavir: Fluconazol verhoogt de AUC en de C_{max} van saquinavir met ongeveer 50% en 55% respectievelijk, als gevolg van de remming van het metabolisme van saquinavir in de lever door CYP3A4 en de remming van P-glycoproteïne. De interactie met saquinavir/ritonavir werd niet bestudeerd en zou meer uitgesproken kunnen zijn. Een dosisaanpassing van saquinavir kan nodig zijn.

Sulfonylurea: Fluconazol bleek de serumhalfwaardetijd van gelijktijdig toegediende orale sulfonylurea (bijv. chloorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) te verlengen bij gezonde vrijwilligers. In geval van gelijktijdige toediening wordt het aanbevolen om de bloedglucosespiegel regelmatig te controleren en de dosering van de sulfonylurea indien nodig te verlagen.

Theofylline: In een placebogecontroleerde interactiestudie leidde de toediening van fluconazol 200 mg gedurende 14 dagen tot een daling met 18% van de gemiddelde plasmaklaring van theofylline. Patiënten die hoge dosissen theofylline krijgen of die op een andere wijze een verhoogd risico op theofylline toxiciteit hebben, moeten geobserveerd worden voor tekenen van theofylline toxiciteit terwijl ze fluconazol krijgen. De behandeling moet aangepast worden als er zich tekenen van toxiciteit ontwikkelen.

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

Tolvaptan: De blootstelling aan tolvaptan neemt aanzienlijk toe (200% in AUC; 80% in C_{max}) wanneer tolvaptan, een CYP3A4-substraat, gelijktijdig wordt toegediend met fluconazol, een matige CYP3A4-remmer, met het risico van een significante toename van de bijwerkingen, met name significante diurese, dehydratie en acuut nierfalen. Bij gelijktijdig gebruik dient de dosis tolvaptan overeenkomstig de voorschrijfinformatie van tolvaptan te worden verlaagd en dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd op met tolvaptan geassocieerde bijwerkingen.

Vinca-alkaloïden: Hoewel niet onderzocht, kan fluconazol de plasmaspiegels van de vinca-alkaloïden (bijv. vincristine en vinblastine) verhogen en neurotoxiciteit veroorzaken; dit is mogelijk te wijten aan een remmend effect op CYP3A4.

Vitamine A: Op basis van een case-report bij een patiënt die een combinatietherapie met all-trans-retinoïnezuur (een zure vorm van vitamine A) en fluconazol kreeg, ontwikkelden zich CZS-gerelateerde bijwerkingen in de vorm van een pseudotumor cerebri, die verdween na stopzetting van de behandeling met fluconazol. Deze combinatie mag gebruikt worden maar er moet rekening gehouden worden met de incidentie van CZS-gerelateerde bijwerkingen.

Voriconazol: (CYP2C9-, CYP2C19- en CYP3A4-remmer): De gelijktijdige toediening van oraal voriconazol (400 mg Q12u gedurende 1 dag, daarna 200 mg Q12u gedurende 2,5 dagen) en oraal fluconazol (400 mg op dag 1, daarna 200 mg Q24u gedurende 4 dagen) aan 8 gezonde mannelijke personen leidde tot een toename van de C_{max} en AUC_{τ} van voriconazol met gemiddeld respectievelijk 57% (90% CI: 20%, 107%) en 79% (90% CI: 40%, 128%). De verlaagde dosis en/of de frequentie van voriconazol en fluconazol die dit effect zou tenietdoen, werd niet vastgesteld. Het wordt aanbevolen om te controleren voor de bijwerkingen van voriconazol als voriconazol aansluitend aan fluconazol wordt gebruikt.

Zidovudine: Fluconazol verhoogt de Cmax en AUC van zidovudine met respectievelijk 84% en 74%, als gevolg van een afname met ongeveer 45% van de klaring van oraal zidovudine. De halfwaardetijd van zidovudine was eveneens verlengd met ongeveer 128% na combinatietherapie met fluconazol. Patiënten die deze combinatie krijgen, moeten gecontroleerd worden op het ontwikkelen van zidovudine-gerelateerde bijwerkingen. Een dosisverlaging van zidovudine kan overwogen worden.

Azithromycine: Een open-label, gerandomiseerde, drie-weg cross-over studie bij 18 gezonde personen evalueerde het effect van een eenmalige orale dosis van 1200 mg azithromycine op de farmacokinetiek van een eenmalige orale dosis van 800 mg fluconazol, alsook de effecten van fluconazol op de farmacokinetiek van azithromycine. Er werd geen significante farmacokinetische interactie tussenfluconazol en azithromycine waargenomen.

Orale anticonceptiva: Twee farmacokinetische studies met een gecombineerd oraal anticonceptivum werden uitgevoerd bij gebruik van multipele dosissen van fluconazol. In de studie met 50 mg fluconazol waren er geen relevante effecten op de hormoonspiegels, terwijl bij 200 mg per dag de AUC's van ethinylestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 40% en 24% gestegen waren. Bijgevolg is het onwaarschijnlijk dat multipele dosissen fluconazol in deze doseringen een effect hebben op de werkzaamheid van gecombineerde orale anticonceptiva.

Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat er geen geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies met andere geneesmiddelen zijn gedaan, maar dat dergelijke interacties wel kunnen voorkomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Alvorens de behandeling te starten moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.
Na een behandeling met een enkelvoudige dosis wordt voorafgaand aan een zwangerschap een wash-outperiode van één week (overeenkomend met 5-6 halfwaardetijden) aanbevolen (zie rubriek 5.2).
Bij langere behandelingskuren kan bij vrouwen die zwanger kunnen worden zo nodig anticonceptie worden overwogen, te gebruiken gedurende de hele behandelingsperiode en één week na de laatste dosis.

Zwangerschap
Observationele onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op spontane abortus bij vrouwen die zijn behandeld met fluconazol tijdens het eerste 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 fœtus. 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 standaarddoseringen en kortetermijnbehandelingen dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt tenzij duidelijk noodzakelijk.

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

Borstvoeding
Fluconazol wordt in de moedermelk in vergelijkbare concentraties uitgescheiden als in het plasma (zie rubriek 5.2). Borstvoeding mag voortgezet worden na een eenmalige dosis fluconazol van 150 mg. Borstvoeding wordt niet aangeraden bij herhaald gebruik of bij hoge doses van fluconazol. De voordelen van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid dienen in overweging te worden genomen, samen met de klinische noodzaak voor de moeder om fluconazol te gebruiken en de eventuele ongewenste gevolgen van fluconazol of de onderliggende aandoening van de moeder voor het met moedermelk gevoede kind.

Vruchtbaarheid
Fluconazol beïnvloedde de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet (zie rubriek 5.3).

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van fluconazol op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor het mogelijk optreden van duizeligheid of convulsies (zie rubriek 4.8) tijdens het gebruik van fluconazol en ze moeten de raad krijgen om geen voertuig te besturen of machines te bedienen als deze symptomen optreden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen (≥1/100 tot <1/10) zijn hoofdpijn, buikpijn, diarree, misselijkheid, braken, verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd aspartaat aminotransferase, verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed en huiduitslag.

De volgende bijwerkingen werden waargenomen en gemeld tijdens de behandeling met fluconazol in de volgende frequenties: Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelselaandoe-ningen		Anemie	Agranulocytose, leukopenie, trombocytopenie, neutropenie	
Immuunsysteemaan-doeningen			Anafylaxie	
Voedings- en stofwisselingsstoor-nissen		Verminderde eetlust	Hypercholesterolemie hypertriglyceridemie, hypokaliëmie	

Psychische stoornissen		Slaperigheid, slapeloosheid		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Convulsies, paresthesie, duizeligheid, aantasting van de smaak	Tremor	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Hartaandoeningen			*Torsades de pointes* (zie rubriek 4.4), QT-verlenging (zie rubriek 4.4)	
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn, braken, diarree, misselijkheid	Constipatie dyspepsie, flatulentie, droge mond		
Lever- en galaandoeningen	Verhoogd alanine aminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogd aspartaat aminotransferase (zie rubriek 4.4), verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed (zie rubriek 4.4)	Cholestase (zie rubriek 4.4), geelzucht (zie rubriek 4.4), verhoogd bilirubine (zie rubriek 4.4)	Leverfalen (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire necrose (zie rubriek 4.4), hepatitis (zie rubriek 4.4), hepatocellulaire schade (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag (zie rubriek 4.4)	Geneesmiddelenreactie* (zie rubriek 4.4), urticaria (zie rubriek 4.4), pruritus, toegenomen zweten	Toxische epidermale necrolyse, (zie rubriek 4.4), Stevens-Johnson syndroom (zie rubriek 4.4), acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (zie rubriek 4.4), exfoliatieve dermatitis, angio-oedeem, gelaatsoedeem, alopecia	Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

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

*waaronder fixed-drug eruption

Pediatrische patiënten:
Het patroon en de incidentie van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen die tijdens de pediatrische klinische studies werden gemeld, met uitzondering van de indicatie genitale candidiasis, zijn vergelijkbaar met deze 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

Er werden gevallen van overdosering met fluconazol. Hallucinaties en paranoïde gedrag werden gelijktijdig gemeld.
In geval van overdosering kan symptomatische behandeling (met ondersteunende maatregelen en maagspoeling indien nodig) voldoende zijn.
Fluconazol wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine; het is dus aannemelijk dat geforceerde diurese de eliminatiesnelheid verhoogt. Een 3-uur-hemodialysesessie vermindert de plasmaspiegels met ongeveer 50%.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazool en tetrazole derivaten
ATC-code: J02AC01

Werkingsmechanisme
Fluconazol is een triazool antimycoticum. Zijn primair werkingsmechanisme is de remming van de door het fungaal cytochroom P450-gemedieerde 14-alfa-lanosterol-demethylering, een essentiële stap in de fungale ergosterol biosynthese. De accumulatie van 14-alfa-methyl-sterolen correleert met het daaropvolgend verlies van ergosterol in het fungale celmembraan en kan verantwoordelijk zijn voor de antimycotische werking van fluconazol. Er werd aangetoond dat fluconazol selectiever is voor de fungale cytochroom P450 enzymen dan voor verschillende cytochroom P450 enzymsystemen van zoogdieren.

Er werd aangetoond dat fluconazol 50 mg per dag toegediend gedurende tot 28 dagen geen invloed heeft op de plasmaconcentraties van testosteron bij de man, noch op de steroïdconcentraties bij vrouwen op vruchtbare leeftijd. Fluconazol 200 mg tot 400 mg per dag heeft geen klinisch significant effect op de

endogene steroïdspiegels, noch op de door ACTH gestimuleerde reactie bij gezonde mannelijke vrijwilligers. De interactiestudies tonen aan dat fluconazol, toegediend in enkelvoudige of meervoudige doses van 50 mg, het metabolisme van antipyrine niet beïnvloedt.

Gevoeligheid *in vitro*
In vitro toont fluconazol een antimycotische werking tegen klinisch vaak voorkomende *Candida* species (waaronder C. *albicans*, C. *parapsilosis*, C. *tropicalis*). *C. glabrata* vertoont verminderde gevoeligheid voor fluconazol terwijl *C. krusei* en *C. auris* resistent zijn tegen fluconazol. De MIC's en epidemiologische cut-offwaarde (ECOFF) van fluconazol zijn voor *C. guilliermondii* hoger dan voor *C. albicans*.

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

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

Resistentiemechanismeen
Candida spp. hebben een aantal resistentiemechanismen tegen azool antimycotica ontwikkeld. De schimmelstammen die een of meer van deze resistentiemechanismen hebben ontwikkeld, staan erom bekend hoge minimale inhiberende concentraties (MIC's) voor fluconazol te hebben die de werkzaamheid *in vivo* en klinisch ongunstig beïnvloeden.

In doorgaans gevoelige *Candida*-soorten wordt het vaakst gezien dat resistentie zich ontwikkelt via een mechanisme waarbij de doelenzymen van de azolen, die verantwoordelijk zijn voor de biosynthese van ergosterol, een rol spelen. 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 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. De resistentiemechanismen zijn bij sommige intrinsiek resistente (*C. krusei*) of opkomende (*C. auris*) *Candida*-soorten niet volledig opgehelderd.

EUCAST-breekpunten
Op basis van analyse van farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) gegevens, *in vitro* gevoeligheid en klinische respons, heeft het EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) de breekpunten voor fluconazol voor *Candida* species bepaald (EUCAST Fluconazole rationale document (2020)-version 3 ; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint tables for interpretation of MICs, Version 10.0, geldig vanaf 04-02-2020). Deze werden verdeeld in non-species gerelateerde breekpunten, die hoofdzakelijk bepaald werden op basis van FK/FD gegevens en niet afhankelijk zijn van de MIC-distributies van specifieke species, en speciesgerelateerde breekpunten voor de species die het

meest frequent geassocieerd worden met humane infecties. Deze breekpunten zijn in onderstaande tabel weergegeven:

Antimycoticum	Speciesgerelateerde breekpunten (S≤/R>) in mg/l						Niet-species gerelateerde breekpunten [A] S≤/R> in mg/l
	Candida albicans	*Candida dubliniensis*	*Candida glabrata*	*Candida krusei*	*Candida parapsilosis*	*Candida tropicalis*	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	-	2/4	2/4	2/4

S = Susceptible (gevoelig), R = Resistant (resistenti)
A. = Niet-species gerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op basis van FK/FD gegevens en zijn niet afhankelijk van de MIC-distributies van specifieke species. Ze mogen enkel gebruikt worden voor organismen die geen specifieke breekpunten hebben.
-- = Gevoeligheidstest is niet aanbevolen omdat de betreffende species een slechte target is voor behandeling met het geneesmiddel.
* = De gehele soort *C. glabrata* behoort tot categorie I. MIC's tegen *C. glabrata* dienen te worden geïnterpreteerd als resistent wanneer ze hoger zijn dan 16 mg/l. De categorie Gevoelig (≤0,001 mg/l) is eenvoudig om te voorkomen dat "I"-stammen niet ten onrechte als "S"-stammen worden geclassificeerd. I - Gevoelig, verhoogde blootstelling: een micro-organisme wordt geclassificeerd als 'Gevoelig, verhoogde blootstelling' wanneer therapeutisch succes zeer waarschijnlijk is omdat de blootstelling aan het middel wordt verhoogd door aanpassing van het doseringsregime of door de concentratie van het middel op de plaats van de infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van fluconazol zijn na toediening via de intraveneuze route vergelijkbaar met orale toediening.

Absorptie
Na orale toediening wordt fluconazol goed geabsorbeerd en de plasmaspiegels (en systemische biologische beschikbaarheid) bedraagt meer dan 90% van de spiegel die wordt bereikt na intraveneuze toediening. De orale absorptie wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname. De maximale plasmaconcentratie wordt bij nuchtere proefpersonen bereikt tussen 0,5 en 1,5 uur na toediening. De plasmaconcentratie is proportioneel aan de dosis. Bij herhaalde, eenmaal daagse toediening, wordt een 90%-'steady state'-spiegel op dag 4-5 bereikt.

Bij toediening van een oplaaddosis (op dag 1) van twee maal de gebruikelijke dagelijkse dosis benadert de plasmaspiegel al op dag 2 de 90%-'steady state'-spiegel.

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume is bij benadering even groot als de totale hoeveelheid lichaamswater. De plasma eiwitbinding is laag (11-12%).

Fluconazol dringt goed door in alle onderzochte weefselvloeistoffen. De concentratie van fluconazol in speeksel en sputum is gelijk aan de plasmaconcentratie. Bij patiënten met fungale meningitis is de fluconazolspiegel in de liquor cerebrospinalis ongeveer 80% van de corresponderende plasmaspiegel.

Hoge huidconcentraties van fluconazol, boven de serumconcentratie, worden bereikt in het stratum corneum, epidermis-dermis en eccriene zweet. Fluconazol accumuleert in het stratum corneum. Met een dosis van eenmaal daags 50 mg was de concentratie van fluconazol na 12 dagen 73 microgram/g; 7 dagen na beëindiging van de behandeling was de concentratie nog 5,8 microgram/g. Bij toediening van 150 mg eenmaal per week bedroeg de concentratie van fluconazol in het stratum corneum op dag 7 23,4 microgram/g en 7 dagen na de tweede dosis bedroeg ze nog 7,1 microgram/g.

De concentratie van fluconazol in de nagels na toediening van 150 mg eenmaal per week gedurende 4 maanden bedroeg 4,05 microgram/g in gezonde nagels en 1,8 microgram/g in aangetaste nagels; de hoeveelheden fluconazol waren bovendien nog meetbaar in nagelstalen 6 maanden na het einde van de behandeling.

Biotransformatie
Fluconazol wordt slechts in geringe mate gemetaboliseerd. Slechts 11% van een radioactieve dosis wordt via de urine in gewijzigde vorm uitgescheiden. Fluconazol is een 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 eliminatiehalfwaardetijd in het plasma voor fluconazol bedraagt ongeveer 30 uur. De belangrijkste excretieroute is renaal, waarbij ongeveer 80% van de toegediende dosis in de urine verschijnt als onveranderd geneesmiddel. De fluconazol klaring is proportioneel aan de creatinine klaring. Er zijn geen bewijzen voor circulerende metabolieten.

De lange plasma-eliminatiehalfwaardetijd vormt de basis voor de behandeling van vaginale candidiasis met één enkele dosis en voor de eenmaal daagse en eenmaal wekelijkse toediening voor de behandeling van andere indicaties.

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie
Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 20 ml/min) steeg de halfwaardetijd van 30 tot 98 uur. Bijgevolg is een dosisverlaging nodig. Fluconazol wordt verwijderd door hemodialyse en in mindere mate door peritoneale dialyse. Na een hemodialysesessie van 3 uur is ongeveer 50% fluconazol verwijderd uit het bloed.

Farmacokinetiek tijdens de borstvoeding
In een farmacokinetisch onderzoek met tien vrouwen die borstvoeding gaven en die tijdelijk of permanent waren gestopt met de borstvoeding, werden na toediening van een enkelvoudige dosis van 150 mg fluconazol gedurende 48 uur de fluconazolconcentraties in het plasma en de moedermelk gemeten. Fluconazol werd in de moedermelk aangetroffen met een gemiddelde concentratie van ongeveer 98% van de concentratie die in het plasma van de moeder werd aangetroffen. De gemiddelde piekconcentratie in de moedermelk bedroeg 2,61 mg/l en deed zich 5,2 uur na de dosis voor. De geschatte dagelijkse dosis fluconazol die de baby via de moedermelk binnenkrijgt (uitgaande van een gemiddelde melkconsumptie van 150 ml/kg/dag) op basis van de gemiddelde piekconcentratie in de melk is 0,39 mg/kg/dag, wat gelijk is aan ongeveer 40% van de aanbevolen neonatale dosis (leeftijd van <2 weken) of 13% van de aanbevolen dosis voor baby's in geval van slijmvliesinfecties door Candida.

Farmacokinetiek bij kinderen
De farmacokinetische gegevens werden geëvalueerd voor 113 pediatrische patiënten uit 5 studies; 2 studies met eenmalige dosis, twee studies met multipele dosissen en een studie bij premature pasgeborenen. De gegevens van een van de studies waren niet interpreteerbaar omwille van

veranderingen van de farmaceutische vorm tijdens de studie. Bijkomende gegevens van een compassionate use studie waren beschikbaar.

Na toediening van 2-8 mg/kg fluconazol aan kinderen tussen 9 maanden en 15 jaar werd een AUC van ongeveer 38 microgram u/ml per 1 mg/kg dosiseenheid gevonden. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol varieerde tussen 15 en 18 uur en het distributievolume bedroeg ongeveer 880 ml/kg na toediening van multipele dosissen. Een hogere plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol van ongeveer 24 uur werd gevonden na toediening van een enkelvoudige dosis. Dit is vergelijkbaar met de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van fluconazol na een enkelvoudige toediening van 3 mg/kg i.v. aan kinderen van 11 dagen tot 11 maanden. Het distributievolume in deze leeftijdsgroep bedroeg ongeveer 950 ml/kg.

De ervaring met fluconazol bij pasgeborenen is beperkt tot farmacokinetische studies bij premature pasgeborenen. De gemiddelde leeftijd bij de eerste dosis was 24 uur (range 9-36 uur) en het gemiddeld geboortegewicht was 0,9 kg (range 0,75-1,10 kg) voor 12 preterme pasgeborenen met een gemiddelde zwangerschapsduur van ongeveer 28 weken. Zeven patiënten voltooiden het protocol; er werden maximum 5 intraveneuze infusies van 6 mg/kg fluconazol toegediend om de 72 uur. De gemiddelde halfwaardetijd (in uren) bedroeg 74 (range 44-185) op dag 1, daalde geleidelijk tot gemiddeld 53 uur (range 30-131) op dag 7 en tot 47 uur (range 27-68) op dag 13. De oppervlakte onder de curve (AUC) (microgram u/ml) was 271 (range 173-385) op dag 1, steeg tot gemiddeld 490 (range 292-734) op dag 7 en daalde tot gemiddeld 360 (range 167-566) op dag 13. Het distributievolume (ml/kg) was 1183 (range 1070-1470) op dag 1 en steeg geleidelijk tot gemiddeld 1184 (range 510-2130) op dag 7 en 1328 (range 1040-1680) op dag 13.

Farmacokinetiek bij ouderen
Er werd een farmacokinetische studie uitgevoerd bij 22 personen van 65 jaar of ouder die een eenmalige orale dosis van 50 mg fluconazol kregen. Tien van deze patiënten kregen gelijktijdig diuretica. De C_{max} was 1,54 microgram/ml en trad op 1,3 uur na toediening. De gemiddelde AUC was 76,4 ± 20,3 microgram u/ml, en de gemiddelde terminale halfwaardetijd was 46,2 uur. Deze farmacokinetische parameterwaarden zijn hoger dan analoge waarden die bij gezonde jonge mannelijke vrijwilligers zijn gemeld. De gelijktijdige toediening van diuretica veranderde niet significant de AUC of C_{max}. Bovendien waren de creatinineklaring (74 ml/min), het percentage geneesmiddel dat onveranderd werd teruggevonden in de urine (0-24 uur, 22%) en de geschatte waarden van de nierklaring van fluconazol (0,124 ml/min/kg) bij ouderen gewoonlijk lager dan deze bij jongere vrijwilligers. Bijgevolg blijkt de verandering van de beschikbaarheid van fluconazol bij ouderen gerelateerd te zijn aan de verminderde nierfunctie in deze groep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten in niet-klinische studies werden uitsluitend waargenomen na blootstellingen die beduidend hoger werden geacht dan de blootstelling bij de mens, zodat ze weinig relevant zijn voor klinisch gebruik.

Carcinogeen potentieel
Fluconazol toonde geen bewijs van een carcinogeen potentieel bij muizen en ratten die gedurende 24 uur oraal behandeld werden in dosissen van 2,5, 5 of 10 mg/kg/dag (ongeveer 2-7 maal de aanbevolen dosis bij de mens). Mannelijke ratten die behandeld werden met 5 en 10 mg/kg/dag, hadden een verhoogde 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 microgram/ml) hebben geen aanwijzingen voor chromosomale mutaties getoond.

Reproductietoxiciteit
Fluconazol had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten die behandeld werden met orale dosissen van 5, 10 of 20 mg/kg/dag of met parenterale dosissen van 5, 25 of 75 mg/kg.

Er werden geen effecten op de foetus waargenomen bij dosissen van 5 of 10 mg/kg. Bij dosissen van 25 mg/kg, 50 mg/kg en hoger namen de anatomische afwijkingen bij de foetus toe (overtollige ribben, dilatatie van het nierbekken) en een vertraagde botvorming werd waargenomen. Bij dosissen van 80 tot 320 mg/kg was de embryolethaliteit bij ratten toegenomen en de foetale afwijkingen omvatten golvende ribben, gehemeltespleet en abnormale cranio-faciale botvorming.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud:
Lactosemonohydraat,
Maïszetmeel,
Colloïdaal watervrij silica,
Natriumlaurylsulfaat,
Magnesiumstearaat

Fluconazole Teva 50 mg harde capsules
Fluconazole Teva 150 mg harde capsules
Capsule:
Titaandioxide (E171),
Briljant blauw FCF (E133),
Gelatine.

Fluconazole Teva 200 mg harde capsules
Capsule:
Titaandioxide (E171),
Briljant blauw FCF (E133),
Azorubine (E122),
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fluconazole Teva 50 mg harde capsules
Transparante of wit opake PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 100 of 500 harde capsules.

Fluconazole Teva 150 mg harde capsules
Transparante of wit opake PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 1, 2, 4 of 12 harde capsules.

Fluconazole Teva 200 mg harde capsules
Transparante of wit opake PVC/PVdC-Alu blisterverpakking met 1, 4, 7, 10, 12, 20, 30, 50 of 100 harde capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Duitsland

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

50 mg: BE253933
150 mg: BE254152
200 mg: BE254186

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 2003
B. Datum van laatste verlenging: 17/10/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2026.
Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026.