

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol +pharma 150 mg Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 150 mg Fluconazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

136,65 mg Lactose-Monohydrat und 0,03 mg Natrium pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Türkise Kapseln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fluconazol +pharma wird bei folgenden Pilzinfektionen angewendet (siehe Abschnitt 5.1):

Anwendung bei Erwachsenen zur Behandlung von

- Kryptokokkenmeningitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Kokzidioidomykose (siehe Abschnitt 4.4)
- invasiven Candidosen
- Schleimhaut-Candidosen, einschließlich oropharyngeale und ösophageale Candidosen, Candidurien und chronisch-mukokutane Candidosen
- chronisch-atrophischen oralen Candidosen (Mundhöhlenerkrankungen bei Zahnprothesenträgern), wenn zahnhygienische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen
- akuten oder rezidivierenden Vaginal-Candidosen, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist
- *Candida*-Balanitis, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist
- Dermatomykosen, einschließlich Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor und *Candida*-Infektionen der Haut, bei denen eine systemische Behandlung angezeigt ist
- Tinea unguium (Onychomykose), wenn andere Wirkstoffe nicht geeignet erscheinen

Anwendung bei Erwachsenen zur Prophylaxe von

- rezidivierender Kryptokokkenmeningitis, bei Patienten mit hohem Rezidivpotenzial
- rezidivierenden oropharyngealen und ösophagealen Candidosen bei AIDS-Patienten mit hohem Rückfallrisiko
- Verringerung der Inzidenz rezidivierender Vaginal-Candidosen (4 oder mehr Episoden pro Jahr)
- *Candida*-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie (wie z.B. Patienten unter Chemotherapie bei bösartigen Bluterkrankungen oder Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation [siehe Abschnitt 5.1])

Anwendung bei termingerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren

- Fluconazol +pharma wird zur Behandlung von Schleimhaut-Candidosen (oropharyngeal und ösophageal), invasiven Candidosen, Kryptokokkenmeningitis sowie zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten angewendet. Zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis kann Fluconazol +pharma als Erhaltungstherapie bei Kindern mit hohem Rückfallrisiko (siehe Abschnitt 4.4) eingesetzt werden.

Eine Therapie mit Fluconazol +pharma kann bereits vor dem Vorliegen von Befunden aus Kulturen und aus Laboruntersuchungen begonnen werden. Sobald diese Ergebnisse verfügbar sind, ist die anti-infektive Therapie entsprechend anzupassen.

Die offiziellen Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung hat sich an Art und Schweregrad der Pilzinfektion zu orientieren. Bei Infektionen, bei denen wiederholte Gaben notwendig sind, ist die Behandlung so lange fortzusetzen, bis die klinischen Parameter oder Laborwerte bestätigen, dass die aktive Pilzinfektion abgeklungen ist. Eine unzureichende Behandlungsdauer kann ein Wiederauftreten der aktiven Pilzinfektion zur Folge haben.

Erwachsene:

Indikationen		Dosierung	Behandlungsdauer
Kryptokokkosen	Behandlung von Kryptokokkenmeningitis	Anfangsdosis: 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 200 mg bis 400 mg 1-mal täglich	Üblicherweise mindestens 6 bis 8 Wochen. Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann die Tagesdosis auf 800 mg erhöht werden.
	Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe von Kryptokokkenmeningitis bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko	200 mg 1-mal täglich	Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg.
Kokzidioidomykose		200 mg bis 400 mg 1-mal täglich	Abhängig vom Patienten 11 bis 24 Monate oder länger. Bei einigen Infektionen und speziell bei Meningeal-Infektionen kann die Gabe von 800 mg pro Tag erwogen werden.
Invasive Candidosen		Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 400 mg 1-mal täglich	Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlung bei Candidämien nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der Candidämie-Symptome noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen.
Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	Oropharyngeale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg 1-mal	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die

Indikationen		Dosierung	Behandlungsdauer
		täglich	Behandlungsdauer verlängert werden.
	Ösophageale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg 1-mal täglich	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	Candidurie	200 mg bis 400 mg 1-mal täglich	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	Chronisch-atrophische Candidose	50 mg 1-mal täglich	14 Tage
	Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg 1-mal täglich	Bis zu 28 Tage, abhängig vom Schweregrad der Infektion und des zugrundeliegenden Immundefekts sowie der Infektion auch länger.
Rezidivprophylaxe von Schleimhaut-Candidosen bei HIV-Patienten mit hohem Rezidivrisiko	Oropharyngeale Candidose	100 mg bis 200 mg 1-mal täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit.
	Ösophageale Candidose		
Genital-Candidosen	Akute Vaginal- Candidose <i>Candida</i> -Balanitis	150 mg	Einzeldosis
	Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden Vaginal-Candidosen (vier oder mehr Episoden pro Jahr)	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (Tag 1, 4 und 7), anschließend Erhaltungsdosis mit 150 mg einmal wöchentlich	Erhaltungsdosis: 6 Monate.
Dermatomykosen	<i>Tinea pedis</i>	150 mg 1-mal wöchentlich oder	2 bis 4 Wochen. Bei <i>Tinea pedis</i> kann eine Behandlung von bis zu 6 Wochen notwendig sein.
	<i>Tinea corporis</i>	50 mg 1-mal täglich	
	<i>Tinea cruris</i>		
	<i>Candida</i> -Infektionen		
	<i>Tinea versicolor</i>	300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich	1 bis 3 Wochen
		50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen
	<i>Tinea unguium</i> (<i>Onychomykose</i>)	150 mg 1-mal wöchentlich	Die Behandlung ist fortzusetzen, bis der infizierte Nagel erneuert wurde (der gesunde Nagel nachwächst). Das Nachwachsen von Fingernägeln bzw. Zehennägeln dauert üblicherweise 3 bis 6 bzw.

Indikationen		Dosierung	Behandlungsdauer
			6 bis 12 Monate. Die Wachstumsgeschwindigkeit kann jedoch individuell und altersabhängig stark variieren. Nach erfolgreicher Behandlung von langfristigen chronischen Infektionen kann gelegentlich eine Deformierung des Nagels fortbestehen.
Prophylaxe von <i>Candida</i>-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie		200 mg bis 400 mg 1-mal täglich	Die Behandlung ist mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie zu beginnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder auf > 1 000 Zellen/mm ³ angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortzusetzen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Dosierung ist in Abhängigkeit der Nierenfunktion anzupassen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Fluconazol wird überwiegend über den Urin als unveränderter Wirkstoff ausgeschieden. Bei einmaliger Anwendung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Kinder und Jugendliche), die mehrere Dosen Fluconazol erhalten sollen, ist abhängig von der für die jeweilige Indikation empfohlenen Tagesdosis eine Anfangsdosis von 50 mg bis 400 mg zu verabreichen. Im Anschluss an diese initiale Aufsattdosis hat sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle zu orientieren:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Prozent der empfohlenen Dosis
> 50	100 %
≤ 50 (keine Hämodialyse)	50 %
Hämodialyse	100 % nach jeder Hämodialysesitzung

Patienten mit Hämodialysebehandlung sollen nach der Hämodialyse 100 % der empfohlenen Dosis erhalten. An dialysefreien Tagen haben die Patienten eine entsprechend ihrer Kreatinin-Clearance verringerte Dosis zu erhalten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da nur begrenzte Daten zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, muss Fluconazol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist eine Höchstdosis von 400 mg pro Tag nicht zu überschreiten.

Wie auch bei den entsprechenden Infektionen bei Erwachsenen, orientiert sich die Behandlungsdauer am klinischen und mykologischen Ansprechen. Fluconazol wird als tägliche Einmalgabe verabreicht.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Dosierung unter „Eingeschränkte Nierenfunktion“. Bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Pharmakokinetik von Fluconazol nicht untersucht (zu termingerechten Neugeborenen, die häufig eine primäre renale Unreife aufweisen, siehe den nachfolgenden Abschnitt).

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (im Alter von 28 Tagen bis 11 Jahren):

Indikation	Dosierung	Empfehlungen
Schleimhaut-Candidosen	Anfangsdosis: 6 mg/kg Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg 1-mal täglich	Die Anfangsdosis kann am 1. Tag angewendet werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen
Invasive Candidosen	Dosis: 6 bis 12 mg/kg	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
Kryptokokkenmeningitis	1-mal täglich	
Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg 1-mal täglich	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten	Dosis: 3 bis 12 mg/kg 1-mal täglich	Abhängig von Schweregrad und Dauer der vorliegenden Neutropenie (siehe Dosierung bei Erwachsenen)

Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren):

Der verordnende Arzt muss abhängig vom Körpergewicht und der pubertären Entwicklung beurteilen, welche Dosierung (die Dosierung für Erwachsene oder die Dosierung für Kinder) geeignet ist. Die klinischen Daten zeigen, dass Kinder eine höhere Fluconazol-Clearance aufweisen als Erwachsene. Eine Dosis von 100, 200 und 400 mg bei Erwachsenen entspricht bei Kindern einer Dosis von 3, 6 und 12 mg/kg, um eine vergleichbare systemische Exposition zu erreichen.

In der Pädiatrie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit bei Genital-Candidosen nicht untersucht. Die derzeit vorliegenden Daten zu anderen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen werden in Abschnitt 4.8 beschrieben. Wenn bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) die Behandlung einer Genital-Candidose unbedingt notwendig ist, hat die Dosierung wie bei Erwachsenen zu erfolgen.

Termingerechte Neugeborene (0 bis 27 Tage):

Neugeborene scheiden Fluconazol langsam aus. Es liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor, die diese Dosierungen bei Neugeborenen unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

Altersgruppe	Dosierung	Empfehlungen
Neugeborene (0 bis 14 Tage)	Gabe der mg/kg-Dosis für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder alle 72 Stunden	Eine Höchstdosis von 12 mg/kg alle 72 Stunden soll nicht überschritten werden
Neugeborene (15 bis 27 Tage)	Gabe der mg/kg-Dosis für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder alle 48 Stunden	Eine Höchstdosis von 12 mg/kg alle 48 Stunden soll nicht überschritten werden

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln werden unzerkaut mit Flüssigkeit geschluckt und können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Dosierung von Fluconazol +pharma richtet sich nach Art und Schweregrad der Erkrankung und nach dem Ansprechen des Patienten.

Es liegt in der Verantwortung des Arztes, die gemäß Alter, Gewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke zu verordnen. Mit Fluconazol +pharma 150 mg Kapseln sind nicht alle oben angeführten Dosierungen möglich, gegebenenfalls ist auf andere Fluconazol-hältige Arzneispezialitäten zurückzugreifen.

Die Darreichungsform als Kapseln eignet sich nicht für die Verwendung bei Säuglingen und Kleinkindern. Flüssige Darreichungsformen von Fluconazol zur Einnahme stehen zur Verfügung, die sich besser für die Verwendung bei dieser Population eignen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, verwandte Azolderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Auf Grundlage der Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie mit Mehrfachgabe ist die gleichzeitige Anwendung mit Terfenadin kontraindiziert, wenn der Patient wiederholte Fluconazol-Dosen in Höhe von 400 mg oder mehr pro Tag erhält.

Ebenso ist bei mit Fluconazol behandelten Patienten die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel kontraindiziert, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über das Cytochrom P450(CYP)-Isoenzym 3A4 metabolisiert werden, wie z.B. Cisaprid, Astemizol, Pimozid, Chinidin und Erythromycin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tinea capitis

Fluconazol wurde zur Behandlung bei Kindern mit *Tinea capitis* untersucht. Es zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Griseofulvin und die Gesamterfolgsrate lag unter 20 %. Daher soll Fluconazol nicht bei *Tinea capitis* angewendet werden.

Kryptokokkose

Die Nachweise zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von Kryptokokkosen an anderen Lokalisationen (z.B. pulmonale oder kutane Kryptokokkosen) sind begrenzt, sodass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Tiefe endemische Mykosen

Die Nachweise zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von anderen endemischen Mykosen, wie z.B. Parakokzidioidomykose, lymphokutane Sporotrichose und Histoplasmosis sind begrenzt, sodass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren

Fluconazol muss bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Ketoconazol kann bekanntermaßen eine Nebenniereninsuffizienz verursachen. Das kann, obwohl selten beobachtet, auch auf Fluconazol zutreffen.

Nebenniereninsuffizienz verbunden mit der gleichzeitigen Gabe von Prednison ist in Abschnitt 4.5 beschrieben.

Leber und Gallenwege

Fluconazol muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

In seltenen Fällen war die Anwendung von Fluconazol mit schwerwiegender Hepatotoxizität verbunden, die in einigen Fällen zum Tod führte. Hiervon waren vor allem Patienten mit schweren

Grunderkrankungen betroffen. In den Fällen einer durch Fluconazol ausgelösten Hepatotoxizität konnte aber kein eindeutiger Zusammenhang mit der Gesamttagesdosis, der Therapiedauer, dem Geschlecht oder dem Alter der Patienten festgestellt werden. Die Hepatotoxizität war in der Regel nach Absetzen von Fluconazol reversibel.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Fluconazol eine Abweichung der Leberwerte auftritt, müssen engmaschig hinsichtlich des Auftretens einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Die Patienten sind auf mögliche Symptome einer schwerwiegenden Leberschädigung hinzuweisen (ausgeprägte Asthenie, Anorexie, anhaltende Übelkeit, Erbrechen und Ikterus). Die Behandlung mit Fluconazol ist sofort abubrechen und der Patient soll einen Arzt aufsuchen.

Herz-Kreislauf-System

Einige Azole, einschließlich Fluconazol, wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG in Verbindung gebracht. Die QT-Verlängerung durch Fluconazol erfolgt über die unmittelbare Hemmung des gleichrichtenden Kaliumkanals (I_{Kr}). Die QT-Verlängerung durch andere Arzneimittel (z.B. Amiodaron) kann durch die Hemmung von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 verstärkt werden. Im Rahmen der Überwachung nach Markteinführung wurde in sehr seltenen Fällen bei mit Fluconazol behandelten Patienten über eine Verlängerung des QT-Intervalls und *Torsade de pointes* berichtet. Diese Berichte betrafen unter anderem schwer kranke Patienten mit vielfältigen verzerrenden Risikofaktoren, wie strukturellen Herzkrankheiten, Störungen des Elektrolythaushaltes und Begleitmedikationen, die ebenfalls ursächlich gewesen sein könnten.

Bei Patienten mit Hypokaliämie und Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium besteht ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien und *Torsade de pointes*.

Bei Patienten mit diesen potenziell proarrhythmischen Störungen muss Fluconazol mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Halofantrin

Es wurde gezeigt, dass Halofantrin in der empfohlenen therapeutischen Dosis das QT_c-Intervall verlängert und ein CYP3A4-Substrat ist. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dermatologische Reaktionen

In seltenen Fällen entwickelten Patienten unter Fluconazol-Behandlung exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse. Über ein Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde berichtet.

AIDS-Patienten neigen bei vielen Arzneimitteln eher zur Ausbildung schwerer Hautreaktionen. Wenn sich bei einem Patienten, der wegen einer oberflächlichen Pilzinfektion behandelt wird, ein auf Fluconazol zurückgeführter Hautausschlag entwickelt, ist die Therapie mit diesem Arzneimittel abubrechen. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen, bei denen es zu einem Hautausschlag kommt, müssen sorgfältig beobachtet werden und Fluconazol ist abzusetzen, sobald Blasen auftreten oder sich ein *Erythema multiforme* entwickelt.

Überempfindlichkeit

In seltenen Fällen wurde eine Anaphylaxie beschrieben (siehe Abschnitt 4.3).

Cytochrom P450

Fluconazol ist ein mäßiger CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein starker Inhibitor von CYP2C19. Mit Fluconazol behandelte Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die eine enge therapeutische Breite aufweisen und über CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisiert werden, müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Terfenadin

Die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin und Fluconazol in Dosen unter 400 mg pro Tag muss sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Candida-Infektionen

In Studien zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Infektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*. Diese sind häufig von Natur aus resistent (z.B. *C. krusei* und *C. auris*) oder zeigen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol (*C. glabrata*). Solche Infektionen können nach einem Therapieversagen eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen. Verordnenden Ärzten wird somit geraten, die Prävalenz einer Resistenz verschiedener *Candida*-Spezies gegenüber Fluconazol zu berücksichtigen.

Sonstige Bestandteile

Die Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert:

Cisaprid

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurde über kardiale Ereignisse einschließlich *Torsade de pointes* berichtet. In einer kontrollierten Studie, in der 200 mg Fluconazol einmal täglich zusammen mit 20 mg Cisaprid viermal täglich verabreicht wurde, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Plasmaspiegel von Cisaprid und einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. Die gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin

Da bei Patienten, die Azol-Antimykotika in Verbindung mit Terfenadin erhielten, sekundär zu einer QT_c-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag zu keiner Verlängerung des QT_c-Intervalls. In einer anderen Studie, in der Fluconazol in Dosen von 400 mg und 800 mg pro Tag verabreicht wurde, bewirkte Fluconazol in einer Dosis von 400 mg pro Tag und darüber bei gemeinsamer Anwendung einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Terfenadin. Die gleichzeitige Gabe von Terfenadin und Fluconazol in Dosen von 400 mg pro Tag und darüber ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol in Dosen unter 400 mg pro Tag und Terfenadin muss die Behandlung engmaschig überwacht werden.

Astemizol

Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Astemizol kann die Clearance von Astemizol verringern. Die daraus resultierenden erhöhten Plasmakonzentrationen von Astemizol können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu *Torsade de pointes* führen. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Astemizol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid

Obwohl dies weder *in vitro* noch *in vivo* untersucht wurde, könnte die gleichzeitige Gabe von Fluconazol mit Pimozid zu einer Hemmung des Pimozid-Metabolismus führen. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu *Torsade de pointes* führen. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Chinidin

Auch wenn dies weder *in vitro* noch *in vivo* untersucht wurde, könnte die gleichzeitige Gabe von Fluconazol mit Chinidin zu einer Hemmung des Chinidin-Metabolismus führen. Die Anwendung von Chinidin war mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen mit *Torsade de pointes*

verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin

Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Erythromycin kann das Risiko für eine Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, *Torsade de pointes*) und damit eines plötzlichen Herztods erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Erythromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Halofantrin

Fluconazol kann über eine hemmende Wirkung auf CYP3A4 die Plasmakonzentration von Halofantrin erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Halofantrin kann das Risiko für eine Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, *Torsade de pointes*) und damit eines plötzlichen Herztods erhöhen. Diese Kombination soll vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:

Amiodaron

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol zusammen mit Amiodaron kann eine QT-Verlängerung verstärken. Bei der Kombination der beiden Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten, insbesondere bei Fluconazol in hohen Dosen (800 mg).

Bei gleichzeitiger Anwendung der folgenden anderen Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer Verringerung der Fluconazol-AUC um 25 % und zu einer Verkürzung der Halbwertszeit von Fluconazol um 20 %. Bei Patienten, die gleichzeitig Rifampicin erhalten, ist eine Dosiserhöhung von Fluconazol in Betracht zu ziehen.

Wechselwirkungsstudien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.

Hydrochlorothiazid

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die Fluconazol erhielten, führte die gleichzeitige Mehrfachgabe von Hydrochlorothiazid zu einem Anstieg der Fluconazol-Plasmakonzentration um 40 %. Eine Auswirkung in dieser Größenordnung muss nicht notwendigerweise eine Änderung des Fluconazol-Dosierungsschemas bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika erhalten, bedingen.

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein mäßiger Cytochrom-P450-Isoenzym (CYP)2C9- und CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein starker Inhibitor des Isoenzym CYP2C19. Zusätzlich zu den unten angeführten beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer Wirkstoffe, die durch CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert werden. Daher ist bei solchen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sind sorgfältig zu überwachen. Die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol hält wegen der langen Halbwertszeit noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Fluconazol-Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

Abrocitinib

Fluconazol (Inhibitor von CYP2C19, 2C9, 3A4) erhöhte die Abrocitinib-Wirkstoffexposition um 155 %. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol, ist die Abrocitinib-Dosis, wie in der Abrocitinib Fachinformation beschrieben, anzupassen.

Alfentanil

Bei gesunden Probanden erhöhte sich bei gleichzeitiger Gabe von 400 mg Fluconazol und 20 µg/kg intravenösem Alfentanil die AUC₁₀ von Alfentanil (vermutlich durch eine CYP3A4-Hemmung) um das 2-Fache. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Alfentanil erforderlich.

Amitriptylin, Nortriptylin

Fluconazol verstärkt die Wirkung von Amitriptylin und Nortriptylin. Die Konzentrationen von 5-Nortriptylin und/oder S-Amitriptylin können zu Beginn einer Kombinationstherapie und nach 1 Woche bestimmt werden. Wenn nötig, ist die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin anzupassen.

Amphotericin B

Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Amphotericin B hatte bei infizierten normalen und immunsupprimierten Mäusen folgende Ergebnisse: einen geringfügigen additiven antimykotischen Effekt auf systemische Infektionen mit *C. albicans*, keine Wechselwirkungen bei intrakraniellen Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* und einen Antagonismus der beiden Wirkstoffe bei systemischen Infektionen mit *Aspergillus fumigatus*. Die klinische Signifikanz dieser Studienergebnisse ist nicht bekannt.

Antikoagulanzen

Nach der Markteinführung wurden, wie auch bei anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Hämatome, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer Verlängerung der Prothrombinzeit standen. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Die Prothrombinzeit muss bei Patienten, die Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ oder indandione Antikoagulanzen zusammen mit Fluconazol erhalten, sorgfältig überwacht werden. Eine Dosisanpassung des Antikoagulans kann notwendig sein.

Benzodiazepine (kurz wirksam), z.B. Midazolam, Triazolam

Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. Die gleichzeitige Einnahme von 200 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um das 3,7- bzw. 2,2-Fache. Die gleichzeitige tägliche Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol wurde eine Potenzierung und Verlängerung der Wirkung von Triazolam beobachtet. Wenn bei Patienten, die mit Fluconazol behandelt werden, eine gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen notwendig ist, ist eine Reduzierung der Benzodiazepin-Dosis in Betracht zu ziehen und die Patienten sind sorgfältig zu überwachen.

Carbamazepin

Fluconazol hemmt die Metabolisierung von Carbamazepin und ein Anstieg der Carbamazepin-Serumkonzentration um 30 % wurde beobachtet. Es besteht ein Risiko für die Entwicklung einer Carbamazepin-Toxizität. Abhängig von den gemessenen Konzentrationen bzw. Auswirkungen kann eine Dosisanpassung von Carbamazepin notwendig sein.

Kalziumkanalblocker

Bestimmte Kalziumkanalblocker (Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Verapamil und Felodipin) werden durch CYP3A4 metabolisiert. Fluconazol kann die systemische Exposition von Kalziumkanalblockern erhöhen. Eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen wird empfohlen.

Celecoxib

Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol (200 mg täglich) und Celecoxib (200 mg) kam es zu einem Anstieg der $C_{\max}$ von Celecoxib um 68 % und AUC um 134 %. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol ist möglicherweise die Hälfte der Celecoxib-Dosis ausreichend.

Cyclophosphamid

Eine gleichzeitige Behandlung mit Cyclophosphamid und Fluconazol hat erhöhte Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen zur Folge. Bei Anwendung dieser Kombination müssen die Risiken erhöhter Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen verstärkt beachtet werden.

Fentanyl

Es wurde ein Fall einer Fentanyl-Intoxikation aufgrund einer möglichen Fentanyl-Fluconazol-Wechselwirkung mit tödlichem Ausgang beschrieben. Darüber hinaus wurde bei gesunden Probanden gezeigt, dass Fluconazol die Elimination von Fentanyl signifikant verzögerte. Erhöhte Fentanyl-Konzentrationen können zu einer Atemdepression führen. Die Patienten sind in Hinblick auf eine Atemdepression engmaschig zu überwachen. Eine Dosisanpassung von Fentanyl kann notwendig sein.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die über CYP3A4 (wie Atorvastatin und Simvastatin) oder CYP2C9 (wie Fluvastatin, verringerter Leberstoffwechsel des Statins) metabolisiert werden, ist das Myopathie- und Rhabdomyolyse-Risiko (dosisabhängig) erhöht. Wenn eine gleichzeitige Behandlung notwendig ist, müssen die Patienten auf Symptome einer Myopathie und Rhabdomyolyse beobachtet und die Kreatininkinase-Konzentrationen überwacht werden. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sind bei einem signifikanten Anstieg der Kreatininkinase-Konzentrationen oder bei Nachweis oder Verdacht auf eine Myopathie oder Rhabdomyolyse abzusetzen. Möglicherweise sind geringere Dosen der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren gemäß den Anweisungen in den Fachinformationen der Statine erforderlich.

Ibrutinib

Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z.B. Fluconazol, steigern die Ibrutinib-Plasmakonzentrationen und können das Toxizitätsrisiko erhöhen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist die Ibrutinib-Dosis auf 280 mg einmal täglich (2 Kapseln) für die Verwendungsdauer des Inhibitors zu reduzieren und eine engmaschige klinische Überwachung zu gewährleisten.

Ivacaftor (alleine oder in Kombination mit Arzneimitteln derselben therapeutischen Klasse)

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ivacaftor, einem CFTR-Potentiator (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), war die Ivacaftor-Exposition 3-mal so hoch und die Hydroxymethyl-Ivacaftor(M1)-Exposition 1,9-mal so hoch. Eine Verringerung der Ivacaftor-Dosis (alleine oder in Kombination) ist gemäß den Anweisungen in der Fachinformation für Ivacaftor (alleine oder in Kombination) erforderlich.

Olaparib

Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z.B. Fluconazol, erhöhen die Olaparib-Plasmakonzentration; die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist die Olaparib-Dosis auf 200 mg zweimal täglich zu begrenzen.

Immunsuppressoren (z.B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus)

Ciclosporin

Fluconazol bewirkt einen signifikanten Anstieg der Konzentration und AUC von Ciclosporin. Bei gleichzeitiger Behandlung mit täglich 200 mg Fluconazol und 2,7 mg/kg Ciclosporin zeigte sich eine Erhöhung der AUC von Ciclosporin um das 1,8-Fache. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die Ciclosporin-Dosis abhängig von der Ciclosporin-Konzentration reduziert wird.

Everolimus

Obwohl dies weder *in vivo* noch *in vitro* untersucht wurde, kann Fluconazol die Serumkonzentration von Everolimus durch eine CYP3A4-Hemmung erhöhen.

Sirolimus

Fluconazol erhöht wahrscheinlich durch eine Hemmung des Metabolismus von Sirolimus über CYP3A4 und P-Glykoprotein die Plasmakonzentration von Sirolimus. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die Dosis von Sirolimus entsprechend der Wirkung/gemessenen Konzentration angepasst wird.

Tacrolimus

Fluconazol kann durch Hemmung des intestinalen Tacrolimus-Metabolismus über CYP3A4 die Serumkonzentration von oral verabreichtem Tacrolimus bis zu 5-fach erhöhen. Bei intravenöser Gabe von Tacrolimus wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Änderungen beobachtet. Erhöhte Tacrolimus-Serumspiegel waren mit einer Nephrotoxizität verbunden. Die Dosierung von oral verabreichtem Tacrolimus ist abhängig von der Tacrolimus-Konzentration zu reduzieren.

Losartan

Fluconazol hemmt den Metabolismus von Losartan in seinen aktiven Metaboliten (E-3174), der bei einer Behandlung mit Losartan für den Großteil der Angiotensin-II-Rezeptor-antagonisierenden Wirkung verantwortlich ist. Der Blutdruck der Patienten ist kontinuierlich zu überwachen.

Lurasidon

Mäßige CYP3A4-Inhibitoren wie Fluconazol können die Plasmakonzentration von Lurasidon erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Lurasidon-Dosis gemäß den Anweisungen in der Fachinformation für Lurasidon zu verringern.

Methadon

Fluconazol kann die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Eine Dosisanpassung von Methadon kann notwendig sein.

Nichtsteroidale Antirheumatika

Bei Kombination von Flurbiprofen mit Fluconazol waren die $C_{\max}$ und AUC von Flurbiprofen im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Flurbiprofen um 23 % bzw. 81 % erhöht. Ebenso waren bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Ibuprofen (400 mg als Racemat) die $C_{\max}$ und AUC des pharmakologisch wirksamen Isomers [S-(+)-Ibuprofen] im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Ibuprofen (als Racemat) um 15 % bzw. 82 % erhöht.

Obwohl dazu keine spezifischen Untersuchungen vorliegen, kann Fluconazol die systemische Exposition von anderen über CYP2C9 metabolisierten NSAR (z.B. Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac) erhöhen. Es wird eine engmaschige Überwachung auf NSAR-abhängige Nebenwirkungen und Toxizitäten empfohlen. Eine Dosisanpassung der NSAR kann notwendig sein.

Phenytoin

Fluconazol hemmt den hepatischen Metabolismus von Phenytoin. Die gleichzeitige, wiederholte i.v.-Gabe von 200 mg Fluconazol und 250 mg Phenytoin führte zu einer Erhöhung der AUC_{24} und $C_{\min}$ von Phenytoin um 75 % bzw. 128 %. Bei gleichzeitiger Gabe sind die Phenytoin-Serumkonzentrationen zu überwachen, um eine Phenytoin-Toxizität zu vermeiden.

Prednison

Es gibt den Fallbericht eines Patienten mit Lebertransplantat, der mit Prednison behandelt wurde und nach Beendigung einer 3-monatigen Behandlung mit Fluconazol eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz entwickelte. Das Absetzen von Fluconazol hatte wahrscheinlich eine verstärkte CYP3A4-Aktivität zur Folge, die den Metabolismus von Prednison verstärkte. Patienten unter einer Langzeitbehandlung mit Fluconazol und Prednison müssen nach Absetzen von Fluconazol sorgfältig auf eine Nebenniereninsuffizienz überwacht werden.

Rifabutin

Fluconazol erhöht die Serumkonzentration von Rifabutin, wodurch die AUC von Rifabutin um bis zu 80 % erhöht wird. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol und Rifabutin wurde über das

Auftreten von Uveitis berichtet. Die Symptome einer Rifabutin-Toxizität müssen bei Kombinationstherapie beachtet werden.

Saquinavir

Durch die Hemmung der hepatischen CYP3A4-Metabolisierung von Saquinavir sowie des P-Glycoproteins erhöht Fluconazol die AUC von Saquinavir um etwa 50 % und die $C_{\max}$ um etwa 55 %, während die Clearance von Saquinavir um etwa 50 % reduziert wird. Interaktionen mit Saquinavir/Ritonavir wurden nicht untersucht und können eventuell ausgeprägter ausfallen. Eine Dosisanpassung von Saquinavir kann notwendig sein.

Sulfonylharnstoffe

Es wurde gezeigt, dass Fluconazol bei gesunden Probanden die Serumhalbwertszeit von gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonylharnstoffen (z.B. Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid, Tolbutamid) verlängert. Häufige Kontrollen des Blutzuckerspiegels und eine entsprechende Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes werden bei gleichzeitiger Anwendung empfohlen.

Theophyllin

In einer placebokontrollierten Wechselwirkungsstudie bewirkte die Anwendung von 200 mg Fluconazol über 14 Tage eine Reduktion der mittleren Plasma-Clearance von Theophyllin um 18 %. Patienten, die hohe Theophyllin-Dosen erhalten oder ein anderwertig erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität aufweisen, müssen während der Fluconazol-Therapie auf Anzeichen einer Theophyllin-Toxizität überwacht werden. Wenn Zeichen einer Toxizität auftreten, ist die Behandlung anzupassen.

Tofacitinib

Die Tofacitinib-Exposition erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit Arzneimitteln, die sowohl zu einer mäßiggradigen Hemmung von CYP3A4 als auch einer starken Hemmung von CYP2C19 führen (z.B. Fluconazol). Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Tofacitinib und Fluconazol könnte somit eine Dosisreduktion für Tofacitinib erforderlich sein.

Tolvaptan

Die Exposition gegenüber Tolvaptan, einem CYP3A4-Substrat, erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol, einem mäßigen CYP3A4-Inhibitor, signifikant (AUC um 200 %, $C_{\max}$ um 80 %). Dadurch kommt es zu einem signifikant erhöhten Nebenwirkungsrisiko, insbesondere für Diurese, Dehydratation und akutes Nierenversagen. Bei gleichzeitiger Anwendung soll die Tolvaptan-Dosis, wie in der Tolvaptan Fachinformation beschrieben reduziert werden, und der Patient ist regelmäßig auf Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Tolvaptan stehen, zu überwachen.

Vinca-Alkaloide

Obwohl keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen, kann Fluconazol Plasmaspiegel der Vinca-Alkaloide (z.B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen und zu einer Neurotoxizität führen. Diese Wirkung ist unter Umständen auf einen hemmenden Einfluss auf CYP3A4 zurückzuführen.

Vitamin A

Es liegt ein Fallbericht vor, demzufolge ein Patient, der eine Kombinationstherapie mit All-trans-Retinoidsäure (eine Säureform von Vitamin A) und Fluconazol erhielt, unerwünschte ZNS-Nebenwirkungen in Form von *Pseudotumor cerebri* entwickelte, die sich nach Absetzen der Fluconazol-Behandlung zurückbildeten. Die Kombination ist möglich, aber das Auftreten von unerwünschten ZNS-Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen.

Voriconazol (CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer)

Die gleichzeitige orale Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 12 Stunden über 2,5 Tage) und Fluconazol (400 mg am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 24 Stunden über 4 Tage) an 8 gesunde, männliche Probanden führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung von $C_{\max}$ und AUC_{τ} um 57 % (90 % KI: 20 %, 107 %) und 79 % (90 % KI: 40 %, 128 %). Die Reduktion der Dosis und/oder der Applikationsfrequenz, die zu einer Vermeidung dieses Effekts

führen würde, wurde nicht bestimmt. Wenn Voriconazol im Anschluss an Fluconazol angewendet wird, wird eine Überwachung wegen möglicher Nebenwirkung von Voriconazol empfohlen.

Zidovudin

Fluconazol bewirkt über eine Reduktion der oralen Zidovudin-Clearance um etwa 45 % einen Anstieg der $C_{\max}$ und AUC von Zidovudin um 84 % bzw. 74 %. Ebenfalls wurde die Halbwertszeit von Zidovudin nach einer Kombinationstherapie mit Fluconazol um etwa 128 % verlängert. Patienten, die diese Kombinationstherapie erhalten, müssen sorgfältig auf Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Dosisreduktion von Zidovudin kann in Erwägung gezogen werden.

Azithromycin

Eine offene, randomisierte, dreiarmlige Crossover-Studie mit 18 gesunden Probanden untersuchte den Einfluss einer oralen Einzeldosis von 1 200 mg Azithromycin auf die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 800 mg Fluconazol sowie den Einfluss von Fluconazol auf die Pharmakokinetik von Azithromycin. Es wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Fluconazol und Azithromycin beobachtet.

Orale Kontrazeptiva

Es wurden zwei Pharmakokinetikstudien mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum und wiederholter Anwendung von Fluconazol durchgeführt. In der Studie mit 50 mg Fluconazol ergaben sich keine relevanten Auswirkungen auf die Hormonspiegel, während 200 mg pro Tag die AUC von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. 24 % erhöhten. Die wiederholte Gabe von Fluconazol in diesen Dosierungen hat demnach wahrscheinlich keinen nachteiligen Einfluss auf die Wirksamkeit des kombinierten oralen Kontrazeptivums.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung soll die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden.

Nach der Behandlung mit einer Einzeldosis wird eine Auswaschphase von 1 Woche (entsprechend 5-6 Halbwertszeiten) vor Schwangerschaftsbeginn empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Für längere Behandlungszyklen kann bei Frauen im gebärfähigen Alter während des gesamten Behandlungszeitraums und für 1 Woche nach der letzten Dosis gegebenenfalls eine Empfängnisverhütung in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft

Aus Beobachtungsstudien geht hervor, dass bei Frauen, die während des ersten und/oder zweiten Trimenons mit Fluconazol behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die während desselben Zeitraums nicht mit Fluconazol oder aber mit topischen Azolen behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bestehen könnte.

Daten von mehreren tausend schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit einer kumulativen Dosis von ≤ 150 mg Fluconazol behandelt wurden, zeigten keinen Anstieg des Gesamtrisikos für Fehlbildungen beim Fötus. In einer groß angelegten Kohorten-Beobachtungsstudie wurde eine Exposition gegenüber oralem Fluconazol im 1. Trimenon mit einem leicht erhöhten Risiko für muskuloskelettale Fehlbildungen in Verbindung gebracht, entsprechend etwa 1 zusätzlichen Fall pro 1 000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis ≤ 450 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die topisch applizierte Azole erhielten, sowie entsprechend etwa 4 zusätzlichen Fällen pro 1 000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis über 450 mg behandelt wurden. Das adjustierte relative Risiko lag bei 1,29 (95 % KI: 1,05 bis 1,58) für 150 mg oral appliziertes Fluconazol und bei 1,98 (95 % KI: 1,23 bis 3,17) für Dosen über 450 mg Fluconazol.

Verfügbare epidemiologische Studien zu kardialen Fehlbildungen bei Anwendung von Fluconazol während der Schwangerschaft liefern inkonsistente Ergebnisse. Eine Metaanalyse von 5 Beobachtungsstudien, an denen mehrere Tausend Schwangere teilnahmen, die im ersten Trimenon

Fluconazol erhalten hatten, ergab jedoch ein 1,8- bis 2-fach erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen im Vergleich zu keiner Anwendung von Fluconazol und/oder der Anwendung von topischen Azolen.

Fallberichte beschreiben ein Muster von Fehlbildungen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft 3 Monate oder länger hoch dosiertes Fluconazol (400-800 mg/Tag) zur Behandlung einer Kokzidioidomykose erhielten. Die Fehlbildungen, die bei diesen Säuglingen gesehen wurden, beinhalteten Brachyzephalie, Dysplasien des Ohres, stark vergrößerte anteriore Fontanellen, Femurkurvaturen und radiohumorale Synostosen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und dem Auftreten dieser Fehlbildungen ist ungewiss.

Fluconazol darf in Standarddosierungen und als Kurztherapie während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit angewendet werden.

Hohe Fluconazol-Dosen und/oder eine längerdauernde Behandlung dürfen während der Schwangerschaft nur bei potenziell lebensbedrohlichen Infektionen angewendet werden.

Stillzeit

Fluconazol geht in die Muttermilch über und erreicht dort ähnliche Konzentrationen wie im Plasma (siehe Abschnitt 5.2). Nach einmaliger Anwendung von 150 mg Fluconazol kann das Stillen fortgesetzt werden. Nach wiederholter Anwendung oder hohen Fluconazol-Dosen wird vom Stillen abgeraten.

Der Nutzen des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit sind ebenso zu berücksichtigen wie der klinische Bedarf der Mutter, Fluconazol zu erhalten, sowie die möglichen Nebenwirkungen für das gestillte Kind durch Fluconazol oder durch die Grunderkrankung der Mutter.

Fertilität

Fluconazol hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Fluconazol auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es unter Fluconazol mitunter zu Schwindelgefühl und Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.8) kommen kann und dass sie sich beim Auftreten derartiger Beschwerden nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen dürfen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über ein Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) sind Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, ein Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase und Hautausschlag.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Behandlung mit Fluconazol in den folgenden Häufigkeiten beobachtet und beschrieben:
sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$; $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herzerkrankungen			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit		
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Arzneimittelausschlag* (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative	Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Systemorganklasse	häufig	gelegentlich	selten	nicht bekannt
			Dermatitis, Angioödem, Gesichtsödem, Alopezie	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankun- gen		Myalgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber		

* einschließlich fixem Arzneimittelausschlag

Kinder und Jugendliche

Art und Häufigkeit der in klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen (außer bei der Indikation Genital-Candidose) und Laborwertänderungen waren mit den bei Erwachsenen beschriebenen vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es gab Fälle von Überdosierungen mit Fluconazol, bei denen zugleich über Halluzinationen und paranoide Verhaltensstörungen berichtet wurde.

Bei Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung (falls erforderlich mit unterstützenden Maßnahmen und gegebenenfalls Magenspülung) angezeigt.

Fluconazol wird überwiegend im Urin ausgeschieden; eine forcierte Diurese würde die Eliminationsrate wahrscheinlich erhöhen. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmakonzentrationen um etwa 50 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektiva zur systemischen Anwendung, Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate
ATC-Code: J02 AC01

Wirkmechanismus

Fluconazol ist ein antimykotisches Triazol-Derivat. Sein primärer Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Cytochrom-P450-vermittelten 14-alpha-Lanosterol-Demethylierung bei Pilzen, die ein essenzieller Schritt der Ergosterol-Biosynthese von Pilzen ist. Die Akkumulation von 14-alpha-

Methyl-Sterolen korreliert mit dem nachfolgenden Ergosterol-Verlust in der Zellmembran der Pilze und könnte für die antimykotische Wirkung von Fluconazol verantwortlich sein. Es hat sich gezeigt, dass Fluconazol eine höhere Selektivität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für verschiedene Cytochrom-P450- Enzymsysteme bei Säugetieren hat.

Die Gabe von 50 mg Fluconazol pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen hatte keinen Einfluss auf die Testosteron-Plasmakonzentrationen bei Männern oder die Steroidkonzentrationen bei Frauen im gebärfähigen Alter. 200 mg bis 400 mg Fluconazol pro Tag hat bei gesunden männlichen Probanden keinen klinisch relevanten Einfluss auf die endogenen Steroidspiegel oder eine ACTH-stimulierte Reaktion. Wechselwirkungsstudien mit Phenazon zeigen, dass die einmalige oder wiederholte Anwendung von 50 mg Fluconazol dessen Metabolismus nicht negativ beeinflusst.

In-vitro-Wirksamkeit

Fluconazol weist *in vitro* eine antimykotische Wirksamkeit gegen die meisten klinisch geläufigen *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol, während *C. krusei* und *C. auris* gegen Fluconazol resistent sind.

Die MHK- und epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFF) von Fluconazol für *C. guilliermondii* sind höher als für *C. albicans*.

Darüber hinaus ist Fluconazol *in vitro* wirksam gegen *Cryptococcus neoformans* und *Cryptococcus gattii* sowie gegen die endemischen Schimmelpilze *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* und *Paracoccidioides brasiliensis*.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in geringerem Maß auch bei Candidämien. Ebenso ist eine Heilungschance bei Infektionen, die durch Stämme mit einer höheren MHK für Fluconazol ausgelöst wurden, weniger wahrscheinlich.

Resistenzmechanismen

Candida-Spezies haben eine Reihe von Resistenzmechanismen gegen Azol-Antimykotika entwickelt. Pilzstämme, die einen oder mehrere dieser Resistenzmechanismen ausgebildet haben, weisen bekanntermaßen eine hohe minimale Hemmkonzentration (MHK) für Fluconazol auf, was negative Auswirkungen auf die *in-vivo*-Wirksamkeit und die klinische Wirksamkeit hat.

Bei normalerweise empfindlichen *Candida*-Spezies, sind an dem am häufigsten anzutreffenden Mechanismus einer Resistenzentwicklung die Zielenzyme der Azole beteiligt, die für die Biosynthese von Ergosterol verantwortlich sind. Resistenzen können durch Mutation, erhöhte Enzymproduktion, Arzneimittel-Efflux-Mechanismen oder die Entwicklung kompensatorischer Signalwege verursacht werden.

Es gibt Berichte über Superinfektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*, die oft eine von Natur aus verminderte Empfindlichkeit (*C. glabrata*) oder Resistenz (z.B. *C. krusei*, *C. auris*) gegenüber Fluconazol aufweisen. Solche Infektionen können eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen. Bei einigen intrinsisch resistenten (*C. krusei*) oder neu auftretenden (*C. auris*) *Candida*-Spezies wurden die Resistenzmechanismen noch nicht abschließend untersucht.

Breakpoints (gemäß EUCAST)

Ausgehend von einer Analyse der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Daten sowie der Daten zur *in-vitro*-Empfindlichkeit und zum klinischen Ansprechen hat die EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Subcommittee on Antifungal

Susceptibility Testing) Fluconazol-Breakpoints für *Candida*-Spezies festgelegt (EUCAST Fluconazole rationale document (2020) - version 3, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint Tables for Interpretation of MICs, Version 10.0, gültig ab 04.02.2020). Diese wurden unterteilt in speziesunabhängige Breakpoints, die überwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt wurden und unabhängig von der MHK-Verteilung bei bestimmten Spezies sind, und speziesabhängige Breakpoints für diejenigen Erreger, die am häufigsten für Infektionen beim Menschen verantwortlich sind. Diese Breakpoints sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Anti-mykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>) in mg/l						Spezies-unabhängige Breakpoints ^A S≤/R> in mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = sensibel

R = resistent

A = Speziesunabhängige Breakpoints wurden überwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bei bestimmten Spezies. Sie gelten nur für Erreger ohne spezifische Breakpoints.

-- = Empfindlichkeitstestung nicht empfohlen, da das betreffende Antimykotikum für diese Spezies nur wenig geeignet ist.

* = Die gesamte Spezies *C. glabrata* befindet sich in der Kategorie I. MHK gegen *C. glabrata* sollen als resistent interpretiert werden, wenn sie über 16 mg/l liegen. Die Kategorie „sensibel“ (≤ 0,001 mg/l) dient lediglich der Vermeidung einer fälschlichen Klassifikation von „I“-Stämmen als „S“-Stämme. I – sensibel bei erhöhter Exposition: Ein Mikroorganismus wird als sensibel bei erhöhter Exposition kategorisiert, wenn bei erhöhter Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz durch Anpassung des Dosierungsschemas oder durch Konzentrierung am Infektionsort eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg besteht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluconazol sind nach intravenöser und oraler Applikation ähnlich.

Resorption

Fluconazol wird nach oraler Anwendung gut resorbiert, und die Plasmaspiegel (und die systemische Bioverfügbarkeit) betragen mehr als 90 % der Konzentrationen nach intravenöser Gabe. Bei Einnahme wird die Resorption durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden bei nüchternen Patienten zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Plasmakonzentrationen verhalten sich dosisproportional. Nach mehrfacher einmal täglicher Gabe von Fluconazol werden nach 4 bis 5 Tagen Plasmaspiegel in Höhe von 90 % des Steady State erreicht. Bei Gabe einer Aufsättigungsdosis (an Tag 1) in Höhe des Doppelten der üblichen Tagesdosis können an Tag 2 Plasmaspiegel in der Größenordnung von ca. 90 % des Steady States erreicht werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen entspricht im Wesentlichen dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung ist niedrig (11 bis 12 %).

Fluconazol zeigt eine gute Penetration in alle untersuchten Körperflüssigkeiten.

Die Fluconazol-Konzentration in Speichel und Sputum ist mit der Plasmakonzentration vergleichbar. Bei Patienten mit einer durch eine Pilzinfektion hervorgerufenen Meningitis beträgt der Fluconazol-Spiegel im Liquor ungefähr 80 % der entsprechenden Werte im Plasma.

Fluconazol erreicht im Stratum corneum, in der Epidermis/Dermis und im Schweiß hohe Konzentrationen, die über der Serumkonzentration liegen.

Im Stratum corneum kommt es zur Akkumulation. Bei täglicher Gabe von 50 mg Fluconazol betrug die Konzentration im Stratum corneum nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende immer noch 5,8 µg/g. Unter einer Dosis von einmal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum am 7. Tag 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Dosis immer noch 7,1 µg/g.

Unter einer Dosis von einmal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 4 Monaten in gesunden Nägeln 4,05 µg/g und in erkrankten Nägeln 1,8 µg/g. Selbst 6 Monate nach Therapieende war Fluconazol noch in Nagelproben nachweisbar.

Biotransformation

Fluconazol wird nur zu einem geringen Teil metabolisiert. Von einer radioaktiv markierten Dosis werden nur 11 % in veränderter Form im Urin ausgeschieden. Fluconazol ist ein mäßiger Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Fluconazol ist darüber hinaus ein starker Inhibitor des Isoenzym CYP2C19.

Elimination

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden.

Die Substanz wird vorwiegend renal ausgeschieden, wobei etwa 80 % der verabreichten Dosis im Urin als unverändertes Arzneimittel auftreten. Die Fluconazol-Clearance ist proportional zur Kreatinin-Clearance. Es gibt keine Hinweise auf zirkulierende Metaboliten.

Die lange Plasmaeliminationshalbwertszeit ist die Grundlage für die Einzeldosis-Therapie bei Vaginal-Candidosen und die einmal tägliche bzw. einmal wöchentliche Dosierung bei den anderen Indikationen.

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 20 ml/min) erhöht sich die Halbwertszeit von 30 auf 98 Stunden. Dementsprechend muss die Dosis reduziert werden. Fluconazol wird durch eine Hämodialyse und in geringerem Maße durch eine Peritonealdialyse eliminiert. Im Rahmen einer 3-stündigen Hämodialyse wurden etwa 50 % der Substanz aus dem Blut entfernt.

Pharmakokinetik während der Laktation

Im Rahmen einer Pharmakokinetik-Studie an zehn laktierenden Frauen, die vorübergehend oder dauerhaft aufgehört hatten, ihre Kinder zu stillen, wurden die Fluconazol-Konzentrationen im Plasma und in der Muttermilch über 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Fluconazol untersucht. In der Muttermilch wurde eine durchschnittliche Fluconazol-Konzentration nachgewiesen, die ca. 98 % der Konzentration im Plasma der Mutter entsprach. Die mittlere Höchstkonzentration in der Muttermilch betrug 5,2 Stunden nach der Dosisgabe 2,61 mg/l. Die geschätzte tägliche Fluconazol-Dosis, die das Kind über die Muttermilch aufnimmt (eine mittlere Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag vorausgesetzt), beträgt auf Grundlage der mittleren Höchstkonzentration in der Milch 0,39 mg/kg/Tag; dies entspricht ca. 40 % der empfohlenen Dosis für Neugeborene (Alter < 2 Wochen) bzw. 13 % der empfohlenen Dosis für Kleinkinder bei Schleimhaut-Candidose.

Pharmakokinetik bei Kindern

In 5 Studien wurden bei 113 pädiatrischen Patienten Pharmakokinetikdaten erhoben (2 Studien mit Einmalgabe, 2 Studien mit Mehrfachgabe und 1 Studie mit Frühgeborenen). Wegen einer Änderung bei der Formulierung im Studienverlauf lassen sich die Ergebnisse einer Studie nicht interpretieren. Weitere Daten liegen aus einer Compassionate-Use-Studie vor.

Nach Gabe von 2 bis 8 mg/kg/Tag Fluconazol an Kinder im Alter zwischen 9 Monaten und 15 Jahren wurde eine AUC von ca. 38 µg x h/ml je 1 mg/kg-Einheit der Dosis beobachtet. Die durchschnittliche Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol bewegte sich zwischen 15 und 18 Stunden und das Verteilungsvolumen betrug nach Mehrfachgabe ca. 880 ml/kg. Nach Einmalgabe wurde eine höhere

Fluconazol-Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 24 Stunden beobachtet. Diese ist vergleichbar mit der Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol nach einmaliger i.v.-Gabe von 3 mg/kg an Kinder im Alter von 11 Tagen bis 11 Monaten. Das Verteilungsvolumen betrug in dieser Altersgruppe ca. 950 ml/kg.

Die Erfahrungen mit Fluconazol bei Neugeborenen beschränken sich auf Pharmakokinetikstudien bei Frühgeborenen. Bei 12 Frühgeborenen, die im Durchschnitt um die 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, betrug das Durchschnittsalter bei der ersten Dosis 24 Stunden (Spanne 9 bis 36 Stunden) und das mittlere Geburtsgewicht 0,9 kg (Spanne 0,75 bis 1,1 kg). 7 Patienten beendeten die Studie, in der maximal fünf intravenöse Infusionen von 6 mg/kg Fluconazol im Abstand von 72 Stunden verabreicht wurden. Die durchschnittliche Halbwertszeit (Stunden) betrug 74 (Spanne 44 bis 185) an Tag 1 und verringerte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 53 (Spanne 30 bis 131) an Tag 7 und 47 (Spanne 27 bis 68) an Tag 13. Die Fläche unter der Kurve (Mikrogramm x h/ml) betrug 271 (Spanne 73 bis 385) an Tag 1 und erhöhte sich auf durchschnittlich 490 (Spanne 292 bis 734) an Tag 7 mit anschließender Verringerung auf durchschnittlich 360 (Spanne 167 bis 566) an Tag 13. Das Verteilungsvolumen (ml/kg) betrug 1 183 (Spanne 1 070 bis 1 470) an Tag 1 und erhöhte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 1 184 (Spanne 510 bis 2 130) an Tag 7 und 1 328 (Spanne 1 040 bis 1 680) an Tag 13.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Es wurde eine Pharmakokinetikstudie mit 22 Personen im Alter von 65 Jahren und älter durchgeführt, die orale Einzeldosen von 50 mg Fluconazol erhielten. 10 der Patienten erhielten begleitend Diuretika. Die $C_{\max}$ betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei $76,4 \pm 20,3$ µg x h/ml und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder $C_{\max}$ zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurden nur unter Expositionen Auswirkungen beobachtet, die als ausreichend über der Exposition beim Menschen liegend bewertet werden. Diese Tatsache weist auf eine geringe Bedeutung für den klinischen Alltag hin.

Kanzerogenes Potenzial

Bei Mäusen und Ratten, die über 24 Monate mit oralen Dosen von 2,5 mg/kg/Tag, 5 mg/kg/Tag oder 10 mg/kg/Tag (etwa dem 2- bis 7-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen) behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Fluconazol. Bei männlichen Ratten kam es unter einer Behandlung mit 5 und 10 mg/kg/Tag zu einem vermehrten Auftreten von hepatozellulären Adenomen.

Mutagenese

Fluconazol war mit oder ohne metabolische Aktivierung in Mutagenitätstests an 4 Stämmen von *Salmonella typhimurium* und beim Maus-Lymphomsystem L5178Y negativ. Zytogene Studien *in vivo* (murine Knochenmarkzellen nach oraler Verabreichung von Fluconazol) und *in vitro* (Humanlymphozyten bei einer Fluconazol-Exposition von 1000 µg/ml) zeigten keinen Hinweis auf Chromosomenmutationen.

Reproduktionstoxizität

Fluconazol hatte bei männlichen und weiblichen Ratten, die mit oralen Tagesdosen von 5, 10 oder 20 mg/kg oder mit parenteralen Dosen von 5, 25 oder 75 mg/kg behandelt wurden, keinen Einfluss auf die Fertilität.

Unter 5 oder 10 mg/kg zeigten sich keine Auswirkungen auf die Feten; unter 25 und 50 mg/kg und höheren Dosen wurde bei den Feten eine Zunahme anatomischer Varianten (überzählige Rippen, Erweiterung des Nierenbeckens) und eine verzögerte Ossifikation beobachtet. Unter Dosen im Bereich von 80 bis 320 mg/kg war die embryonale Sterblichkeit bei den Ratten erhöht und unter den fetalen Missbildungen wurden verkrümmte („wellenförmige“) Rippen, Gaumenspalten und eine gestörte kraniofaziale Ossifikation beobachtet.

Unter 20 mg/kg per os war das Einsetzen des Geburtsvorgangs leicht verzögert und bei 20 mg/kg und 40 mg/kg intravenös wurden bei einigen Muttertieren eine Dystokie und ein verlängerter Geburtsvorgang beobachtet. Die Störungen des Geburtsvorgangs unter diesen Dosierungen spiegelten sich in einer leicht erhöhten Zahl an Totgeburten und einer verminderten neonatalen Überlebensrate wider. Derartige Auswirkungen auf den Geburtsvorgang lassen sich durch die für diese Spezies spezifischen östrogensenkenden Eigenschaften hoher Fluconazol-Dosen erklären. Bei mit Fluconazol behandelten Frauen wurden keine derartigen hormonellen Veränderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
vorverkleisterte Stärke
Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Brillantblau (E133)
Erythrosin (E127)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.
Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC-PVDC/Aluminium mit 2 und 4 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh
8054 Graz, Österreich
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25347

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.04.2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.05.2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.