ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol 1A Pharma 150 mg - Kapseln
Fluconazol 1A Pharma 200 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fluconazol 1A Pharma 150 mg - Kapseln
1 Kapsel enthält 150 mg Fluconazol.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Kapsel enthält 146,25 mg Lactose-Monohydrat und Spuren an Natrium.

Fluconazol 1A Pharma 200 mg - Kapseln
1 Kapsel enthält 200 mg Fluconazol.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Kapsel enthält 195 mg Lactose-Monohydrat.
1 Kapsel enthält 0,058 mg Cochenillerot A (E-124) und Spuren an Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fluconazol 1A Pharma 150 mg - Kapseln
Hartkapseln; weißer Kapseloberteil und weißer Kapselunterteil mit dem Aufdruck FC150, gefüllt mit einem weißen, geruchlosen Pulver.

Fluconazol 1A Pharma 200 mg - Kapseln
Hartkapseln; violetter Kapseloberteil und weißer Kapselunterteil mit dem Aufdruck FC200, gefüllt mit einem weißen, geruchlosen Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fluconazol 1A Pharma wird bei den folgenden Pilzinfektionen angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung von Fluconazol 1A Pharma 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 von Fluconazol 1A Pharma 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 von Fluconazol 1A Pharma bei termingerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren:
Fluconazol 1A 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 1A Pharma als Erhaltungstherapie bei Kindern mit hohem Rückfallrisiko (siehe Abschnitt 4.4) eingesetzt werden.

Die Therapie kann begonnen werden, bevor Ergebnisse von Kulturen und andere Laborwerte vorliegen. Sobald diese Ergebnisse verfügbar sind, sollte die antiinfektive Therapie entsprechend angepasst werden.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung soll sich an Art und Schweregrad der Pilzinfektion orientieren. Bei Infektionen, bei denen wiederholte Gaben notwendig sind, soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, 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 Meningen-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 täglich	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die 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 Candidosen	100 mg bis 200 mg 1-mal täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit.
	- Ösophageale Candidosen	100 mg bis 200 mg 1-mal täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich.	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit.
Genital-Candidosen	- Akute Vaginal-Candidose - Candida-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	- Tinea pedis, - Tinea corporis, - Tinea cruris, - Candida-Infektionen	150 mg 1-mal wöchentlich oder 50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen. Bei Tinea pedis kann eine Behandlung bis zu 6 Wochen notwendig sein.

	- Tinea versicolor	300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich	1 bis 3 Wochen
		50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen
	- Tinea unguium (Onychomykose)	150 mg 1-mal wöchentlich	Die Behandlung soll fortgesetzt werden, bis der infizierte Nagel erneuert wurde (der gesunde Nagel nachwächst). Das Nachwachsen von Fingernägeln bzw. Zehennägeln dauert üblicherweise 3 bis 6 bzw. 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 Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie		200 mg bis 400 mg 1-mal täglich	Die Behandlung soll mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie begonnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder auf >1.000 Zellen/mm^3 angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Die Dosierung ist in Abhängigkeit der Nierenfunktion anzupassen (siehe Eingeschränkte Nierenfunktion).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei einmaliger Verabreichung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich von Kindern und Jugendlichen), die mehrere Dosen Fluconazol erhalten sollen, soll abhängig von der für die jeweilige Indikation empfohlenen Tagesdosis eine Anfangsdosis von 50 mg bis 400 mg verabreicht werden. Im Anschluss an diese initiale Aufsättigungsdosis soll sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle orientieren:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Prozent der empfohlenen Dosis**
>50	100 %
≤50 (keine Dialyse)	50 %
Regelmäßige Dialyse	100 % nach jeder Dialysesitzung

Patienten mit regelmäßiger Dialysebehandlung sollen nach der Dialyse 100 % der empfohlenen Dosis erhalten. An dialysefreien Tagen sollen die Patienten eine entsprechend Ihrer Kreatinin-Clearance verringerte Dosis 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 soll eine Höchstdosis von 400 mg pro Tag nicht überschritten werden.

Wie auch bei den entsprechenden Infektionen bei Erwachsenen, orientiert sich die Behandlungsdauer am klinischen und mykologischen Ansprechen. Fluconazol 1A Pharma 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 verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen
- Invasive Candidosen - Kryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg 1-mal täglich	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg 1-mal täglich	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Prophylaxe von Candida-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, soll die Dosierung wie bei Erwachsenen 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)	Verabreichung 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)	Verabreichung 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 Darreichungsform als Kapseln eignet sich nicht für die Verwendung bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern unter 6 Jahren. Flüssige Darreichungsformen von Fluconazol zur Einnahme stehen zur Verfügung, die sich besser für die Verwendung bei dieser Population eignen. Zudem stehen orale als auch intravenöse Darreichungsformen von Fluconazol für eine Dosierung unter 150 mg zur Verfügung.
Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung und umgekehrt ist keine Änderung der Tagesdosis erforderlich.

Die Kapseln sollen ungeöffnet und unzerkaut unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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 Verabreichung mit Terfenadin kontraindiziert, wenn der Patient wiederholte Fluconazol 1A Pharma-Dosen in Höhe von 400 mg oder mehr pro Tag erhält. Ebenso ist bei mit Fluconazol behandelten Patienten die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel kontraindiziert, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über das Cytochrom(CYP)-P450-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 einer Tinea capitis bei Kindern untersucht. Es zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Griseofulvin und die Gesamterfolgsrate lag unter 20 %. Daher sollte Fluconazol 1A Pharma nicht bei Tinea capitis angewendet werden.

Kryptokokkose
Die Nachweise zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von Kryptokokkosen an anderen Lokalitäten (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 Histoplasmose sind begrenzt, sodass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren
Fluconazol 1A Pharma muss bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz
Ketoconazol kann bekanntermaßen eine Nebenniereninsuffizienz hervorrufen. Dies kann, wenn auch nur selten beobachtet, auch bei Fluconazol zutreffen.
Eine Nebenniereninsuffizienz aufgrund der gleichzeitigen Behandlung mit Prednison ist unter Abschnitt 4.5 beschrieben.

Leber und Gallenwege
Fluconazol 1A Pharma muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

In seltenen Fällen war die Anwendung von Fluconazol 1A Pharma mit einer schwerwiegenden Hepatotoxizität verbunden, die in einigen Fällen zum Tod führte. Hiervon waren insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankungen betroffen. In den Fällen einer durch Fluconazol ausgelösten Hepatotoxizität ließ sich kein Zusammenhang mit der Tagesdosis, der Behandlungsdauer sowie Alter und Geschlecht des Patienten herstellen. 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 auf das Auftreten einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Die Patienten sollten auf mögliche Symptome einer schwerwiegenden Leberschädigung hingewiesen werden (ausgeprägte Asthenie, Anorexie, anhaltende Übelkeit, Erbrechen und Ikterus). Die Behandlung mit Fluconazol sollte sofort abgebrochen werden und der Patient sollte einen Arzt aufsuchen.

Herz-Kreislauf-System
Einige Azole einschließlich Fluconazol gingen mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG einher.

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 Cytochrome P450 (CYP) 3A4 verstärkt werden.

Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurde in sehr seltenen Fällen bei mit Fluconazol 1A Pharma 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 Herzerkrankungen, Elektrolytanomalien 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.

Fluconazol 1A Pharma muss bei Patienten mit potenziell proarrhythmischen Störungen mit Vorsicht angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über das 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 einer Fluconazol-Behandlung exfoliative Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse. 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, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen, bei denen es zu einem Hautausschlag kommt, müssen sorgfältig beobachtet werden und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald Blasen auftreten oder sich ein Erythema multiforme entwickelt.
Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde berichtet.

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 1A Pharma 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
Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosen von weniger als 400 mg/Tag und Terfenadin erhalten, müssen engmaschig 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-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluconazol 1A Pharma nicht einnehmen.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (enthalten in Natriumlaurylsulfat) (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.
Fluconazol 1A Pharma 200 mg – Kapseln enthalten zusätzlich Cochenillerot A (E-124), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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, wurden kardiale Ereignisse einschließlich Torsade de pointes beschrieben. In einer kontrollierten Studie, in der 1-mal täglich 200 mg Fluconazol zusammen mit 4-mal täglich 20 mg Cisaprid verabreicht wurde, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Cisaprid-Plasmakonzentration und zu einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. Die gleichzeitige Behandlung mit Cisaprid und Fluconazol 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 nicht zu einer 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 Verabreichung einen signifikanten Anstieg der Terfenadin-Plasmakonzentration. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol in Tagesdosen von 400 mg oder darüber und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol in Dosen unter 400 mg pro Tag mit Terfenadin muss die Behandlung engmaschig überwacht werden.

Astemizol: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Astemizol kann die Clearance von Astemizol verringern. Die daraus resultierende erhöhte Astemizol-Plasmakonzentration kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu Torsade de pointes führen. Die gleichzeitige Anwendung von Astemizol und Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid: Auch wenn 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 Pimozid-Plasmakonzentrationen 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 einer 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 einer Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, Torsade de pointes) und damit eines plötzlichen Herztods erhöhen. Diese Kombination sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:

Amiodaron: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Amiodaron könnte zu einer vermehrten QT-Verlängerung führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Amiodaron erforderlich ist, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Fluconazol in hoher Dosierung (800 mg).

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

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

Hydrochlorothiazid: In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, die gleichzeitig Fluconazol und mehrmalige Gaben von Hydrochlorothiazid erhielten, stiegen die Plasmakonzentrationen von Fluconazol um 40 % an. Eine Wirkung in dieser Größenordnung erfordert keine Änderung der Fluconazol-Dosierung bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden.

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

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein mäßiger Inhibitor der Cytochrom(CYP)-450-Isoenzyme 2C9 und 3A4. Darüber hinaus ist Fluconazol ein starker Inhibitor des Isoenzyms CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

Alfentanil: Bei gesunden Probanden erhöhte sich bei gleichzeitiger Gabe von 400 mg Fluconazol und 20 µg/kg intravenösem Alfentanil die AUC_{10} 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. Zu Beginn einer Kombinationstherapie und nach 1 Woche können die 5-Nortriptylin- und/oder S-Amitriptylin-Konzentrationen bestimmt werden. Falls erforderlich sollte die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin angepasst werden.

Amphotericin B: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Amphotericin B hatte bei infizierten normalen und immunsupprimierten Mäusen folgende Wirkungen: einen kleinen 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 A. fumigatus. Die klinische Bedeutung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist nicht bekannt.

Antikoagulanzien: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten 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. Bei Patienten, die Antikoagulanzien vom Cumarin- oder Indandion-Typ zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung der Antikoagulanzien notwendig.

Benzodiazepine (kurzwirksam), 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 einem mit Fluconazol behandelten Patienten die

gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen erforderlich ist, ist eine Verringerung der Benzodiazepin-Dosis in Betracht zu ziehen und der Patient entsprechend zu überwachen.

Carbamazepin: Fluconazol hemmt den Metabolismus von Carbamazepin, und es wurde ein Anstieg der Carbamazepin-Serumkonzentration um 30 % beobachtet. Es kann zu einer Carbamazepin-Toxizität kommen. Abhängig von den gemessenen Konzentrationen bzw. Auswirkungen kann eine Dosisanpassung von Carbamazepin erforderlich sein.

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

Celecoxib: Unter der gleichzeitigen Gabe von Fluconazol (200 mg pro Tag) und Celecoxib (200 mg) kam es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Celecoxib um 68 % und der AUC um 134 %. Bei gemeinsamer Verabreichung mit Fluconazol ist möglicherweise die Hälfte der Celecoxib-Dosis ausreichend.

Cyclophosphamid: Die gemeinsame Verabreichung von 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 sollten im Hinblick auf eine Atemdepression engmaschig überwacht werden. Eine Dosisanpassung des Fentanyl kann notwendig werden.

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) metabolisiert werden, ist das Myopathie- und Rhabdomyolyse-Risiko erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, müssen die Patienten auf Symptome einer Myopathie und Rhabdomyolyse beobachtet und die Kreatinkinase-Konzentrationen überwacht werden. Die Behandlung mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor sollte bei einem deutlichen Anstieg der Kreatinkinase-Konzentrationen oder bei Nachweis oder Verdacht auf eine Myopathie oder Rhabdomyolyse abgebrochen werden.

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.

Olaparib: Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z. B. Fluconazol, erhöhen die Olaparib-Plasmakonzentrationen; die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist die Olaparib-Dosis auf 200 mg 2-mal 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 sollte abhängig von der Tacrolimus-Konzentration reduziert werden.

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

Methadon: Fluconazol kann die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Methadon erforderlich.

Nichtsteroidale Antirheumatika: Bei gemeinsamer Verabreichung mit Fluconazol war die C_{max} und AUC von Flurbiprofen im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von Flurbiprofen um 23 % bzw. 81 % erhöht. In vergleichbarer Weise waren bei gemeinsamer Verabreichung von Fluconazol und Ibuprofen (400 mg als Razemat) die C_{max} und AUC des pharmakologisch aktiven Isomers [S-(+)-Ibuprofen] gegenüber der alleinigen Verabreichung von Ibuprofen (als Razemat) um 15 % bzw. 82 % erhöht.

Auch wenn dies nicht speziell untersucht wurde, kann Fluconazol die systemische Exposition von anderen über CYP2C9 metabolisierten NSAR (wie Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam und Diclofenac) erhöhen. Es wird eine engmaschige Überwachung auf NSAR-abhängige Nebenwirkungen und Toxizitäten empfohlen. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung der NSAR erforderlich 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 gemeinsamer Verabreichung sollten die Phenytoin-Serumkonzentrationen überwacht werden, um eine Phenytoin-Toxizität zu vermeiden.

Prednison: Es gibt einen Fallbericht von einem Patienten mit Lebertransplantat, der mit Prednison behandelt wurde und nach Absetzen einer 3-monatigen Fluconazol-Therapie eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz entwickelte. Das Absetzen von Fluconazol hatte wahrscheinlich eine verstärkte Aktivität von CYP3A4 zur Folge, die den Prednison-Metabolismus verstärkte. Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Fluconazol und Prednison erhalten, 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. Es gab Berichte über Fälle von Uveitis bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Rifabutin erhielten. Bei einer Kombinationstherapie müssen Symptome einer Rifabutin-Toxizität in Betracht gezogen werden.

Saquinavir: Durch eine Hemmung des hepatischen Metabolismus von Saquinavir über CYP3A4 und eine Hemmung von P-Glykoprotein erhöht Fluconazol die AUC und C_{max} von Saquinavir um etwa 50 % bzw. 55 %. Interaktionen mit Saquinavir/Ritonavir wurden nicht untersucht und können eventuell ausgeprägter ausfallen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Saquinavir erforderlich.

Sulfonylharnstoffe: Es wurde gezeigt, dass Fluconazol bei gesunden Probanden die Serumhalbwertszeit von gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonylharnstoffen verlängert (z. B. Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid, Tolbutamid). Bei gemeinsamer Verabreichung werden häufige Kontrollen des Blutzuckerspiegels und eine entsprechende Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis empfohlen.

Theophyllin: In einer placebokontrollierten Wechselwirkungsstudie bewirkte die Gabe 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 anderweitig erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität aufweisen, müssen während einer Behandlung mit Fluconazol auf Zeichen einer Theophyllin-Toxizität überwacht werden. Wenn Zeichen einer Toxizität auftreten, ist die Behandlung zu modifizieren.

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 Dosissenkung 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 %, Cmax um 80 %). Dadurch kommt es zu einem signifikant erhöhten Nebenwirkungsrisiko, insbesondere für Diurese, Dehydratation und akutes Nierenversagen. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Tolvaptan Dosis, wie in der Tolvaptan Fachinformation beschrieben, reduziert werden und der Patient sollte regelmäßig auf Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Tolvaptan stehen, überwacht werden.

Vinca-Alkaloide: Auch wenn dies nicht eigens untersucht wurde, kann Fluconazol die 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 im Sinne eines Pseudotumor cerebri entwickelte, die sich nach Absetzen der Fluconazol-Behandlung zurückbildeten. Die Kombination kann angewendet werden, allerdings ist das Auftreten von unerwünschten ZNS-Nebenwirkungen 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_T 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 %. In vergleichbarer Weise wurde die Halbwertszeit von Zidovudin unter der Kombinationstherapie mit Fluconazol um etwa 128 % verlängert. Patienten, die diese Arzneimittelkombination erhalten, müssen sorgfältig auf

Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Reduktion der Zidovudin-Dosis kann in Betracht gezogen werden.

Azithromycin: Eine offene, randomisierte, dreiarmige Cross-over-Studie an 18 gesunden Probanden untersuchte den Einfluss einer oralen Einzeldosis von 1200 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 zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum und wiederholter Verabreichung 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.

Ivacaftor: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ivacaftor, einem CFTR-Potentiator (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), war die Ivacaftor-Exposition 3-mal so hoch und die M1-Expostion 1,9-mal so hoch. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduzierung der Ivacaftor-Dosis auf einmal täglich 150 mg empfohlen.

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 ersten Trimenon eine kumulative Dosis von ≤ 150 mg Fluconazol erhalten hatten, zeigten keinen Anstieg des Gesamtrisikos von Fehlbildungen beim Fötus. In einer großen Beobachtungskohortenstudie war eine Exposition gegenüber oralem Fluconazol im ersten Trimenon mit einem leicht erhöhten Risiko für Fehlbildungen im Bewegungsapparat verbunden; dies entsprach etwa 1 zusätzlichen Fall pro 1 000 Frauen, die mit kumulativen Dosen ≤ 450 mg behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die mit topischen Azolen behandelt wurden, und etwa 4 zusätzlichen Fällen pro 1 000 Frauen, die mit kumulativen Dosen über 450 mg behandelt wurden. Das angepasste relative Risiko betrug 1,29 (95% KI: 1,05 bis 1,58) für 150 mg orales 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, Femurkurvationen und radiohumerale Synostosen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und dem Auftreten dieser Fehlbildungen ist ungewiss.

Fluconazol in Standarddosen und kurzzeitige Behandlungen sollen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es nicht eindeutig erforderlich ist.

Fluconazol in hohen Dosen und/oder eine verlängerte Behandlung sollen nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es sich nicht um potenziell lebensbedrohliche Infektionen handelt.

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 soll ebenso berücksichtigt werden 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 und 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 1A Pharma auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.
Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es unter Fluconazol 1A Pharma 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

Die häufigsten Nebenwirkungen (>1/10) sind Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, ein Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase und Hautausschlag.
Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Behandlung mit Fluconazol 1A Pharma in den folgenden Häufigkeiten beobachtet und beschrieben: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100; <1/10); gelegentlich (≥1/1.000; <1/100); selten (≥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, Thrombopenie, Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie	
Endokrine Erkrankungen			Nebenniereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo		
Herzerkrankungen			Torsade de pointes (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 der Glutamatpyruvattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalazetattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubinanstieg (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 Unterhautzellgewebes	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 Dermatitis, Angioödem, Gesichtsödem, Alopezie	Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber		

* einschließlich fixem Arzneimittelexanthem

Kinder und Jugendliche
Art und Häufigkeit der außer bei der Indikation Genital-Candidose in klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen 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 Fluconazol Überdosierungen. Gleichzeitig wurde über Halluzinationen und paranoides Verhalten berichtet.
Im Falle einer Überdosierung kann eine symptomatische Therapie angemessen sein (falls erforderlich mit unterstützenden Maßnahmen und einer Magenspülung).
Fluconazol wird vorwiegend im Urin ausgeschieden. Eine forcierte Diurese würde die Elimination wahrscheinlich beschleunigen. Eine 3-stündige Hämodialyse vermindert die Plasmaspiegel um etwa 50 %.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate
ATC-Code: J02AC01

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 Verabreichung von 50 mg Fluconazol dessen Metabolismus nicht negativ beeinflusst.

In-vitro-Wirkspektrum
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.

Darüber hinaus ist Fluconazol in vitro wirksam gegen Cryptococcus neoformans und Cryptococcus gattii sowie gegen die endemischen Schimmelpilze Blastomyces dermatiditis, 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 geringeren 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.

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.

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 rational document (2007) - version 2). 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:

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>)					Speziesunabhängige Breakpoints[A] S≤/R>
	Candida albicans	Candida glabrata	Candida krusei	Candida parapsilosis	Candida tropicalis	
Fluconazol	2/4	uE	--	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.
uE = Es gibt unzureichende Evidenz dafür, dass die betreffende Spezies ein gutes Ziel für eine Therapie mit diesem Antimykotikum darstellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption
Fluconazol wird nach oraler Verabreichung 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 1-mal 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 erzielt eine gute Penetration in alle untersuchten Körperflüssigkeiten. Die Fluconazol-Konzentrationen in Speichel und Sputum sind mit den Plasmakonzentrationen 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. Es akkumuliert im Stratum corneum. Unter einer Dosis von einmal täglich 50 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende immer noch 5,8 µg/g. Unter einer Dosis von 1-mal

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 1-mal 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 Isoenzyms 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 1-mal tägliche bzw. 1-mal 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 Verabreichung 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 ± 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 1 000 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

Fluconazol 1A Pharma 150 mg - Kapseln
Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat
Kapselhülle: Titandioxid (E-171), Gelatine
Drucktinte: Schellack, Eisenoxid schwarz (E-172), Propylenglycol, Ammoniumhydroxid oder Schellack, Propylenglycol, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Eisenoxid schwarz (E-172)

Fluconazol 1A Pharma 200 mg - Kapseln
Kapselinhalt: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat
Kapselhülle: Titandioxid (E-171), Gelatine, Indigocarmin (E-132), Cochenillerot A (E-124)
Drucktinte: Schellack, Eisenoxid schwarz (E-172), Propylenglycol, Ammoniumhydroxid oder Schellack, Propylenglycol, Ammoniumhydroxid, Kaliumhydroxid, Eisenoxid schwarz (E-172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluconazol 1A Pharma 150 mg - Kapseln
PVC/Al-Blisterpackungen zu 2 und 4 Stück.

Fluconazol 1A Pharma 200 mg - Kapseln
PCV/Al-Blisterpackungen zu 7 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fluconazol 1A Pharma 150 mg – Kapseln: Z.Nr. 1-24860
Fluconazol 1A Pharma 200 mg – Kapseln: Z.Nr. 1-24861

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.02.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.09.2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig