

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

**ANMERKUNG:**

**DIESE ZUSAMMENFASSUNG DER PRODUKTMERKMALE ENTSPRICHT DER VERSION , DIE DER KOMMISSIONSENTSCHEIDUNG DIESES WIDERSPRUCHSVERFAHRENS ANGEHÄNGT WURDE.**

**SIE WIRD ANSCHLIESSEND NICHT VON DER EMEA GEPFLEGT ODER AKTUALISIERT, UND MAG DAHER NICHT DEM AKTUELLEN TEXT ENTSPRECHEN.**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fluconazol Tiefenbacher 50 mg Hartkapseln  
Fluconazol Tiefenbacher 100 mg Hartkapseln  
Fluconazol Tiefenbacher 150 mg Hartkapseln  
Fluconazol Tiefenbacher 200 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Kapsel enthält 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg Fluconazol.  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Fluconazol 50 mg hellblau/weiße Kapseln Größe '4'  
Fluconazol 100 mg dunkelblau/weiße Kapseln Größe '2'  
Fluconazol 150 mg hellblau/hellblaue Kapseln Größe '1'  
Fluconazol 200 mg violett/weiße Kapseln Größe '0'

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Akute und rezidivierende vaginale Candidose, falls eine systemische Therapie für angemessen gehalten wird.

Pilzinfektionen der Haut durch *Tinea corporis/cruris* und andere Dermatophyten, die durch direkte Mikroskopie und/oder eine positive Kultur nachgewiesen wurden und bei denen folglich eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden sollte.

Candidainfektion der Schleimhäute. Hierzu gehören oropharyngeale, ösophageale, mukokutane und nicht invasive bronchopulmonale Candidosen und die Candidurie bei Patienten mit beeinträchtigter Immunfunktion.

Systemische Candidose (Candidämie, disseminierte tiefe Candidose, Peritonitis) bei nicht neutropenischen Patienten.

Prophylaxe tiefer Candidainfektionen (insbesondere *Candida albicans*) im Zusammenhang mit Knochenmarktransplantationen.

Akute Kryptokokken-Meningitis bei Erwachsenen. Patienten ohne Begleiterkrankungen und AIDS-Patienten, Patienten nach Organtransplantationen oder Patienten mit anderen Ursachen der Immunsuppression können behandelt werden.

Fluconazol kann als Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe einer Kryptokokken-Infektion bei AIDS-Patienten eingesetzt werden.

Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch antifungaler Wirkstoffe sollten beachtet werden. Nicht alle Indikationen gelten auch für pädiatrische Patienten; Einzelheiten siehe unter 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung.

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tagesdosis hängt von der Art und vom Schweregrad der Pilzinfektion ab. Die Behandlung von Infektionen, die eine mehrfache Dosierung erfordern, muss solange fortgesetzt werden, bis die klinischen Parameter oder die Laborergebnisse zeigen, dass die aktive Pilzinfektion abgeklungen ist. Eine zu kurze Behandlungszeit kann zu Rezidiven der aktiven Infektion führen.

Je nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem klinischen Zustand der Patienten kann eine intravenöse Gabe erforderlich sein. Eine Änderung der Tagesdosis von Fluconazol ist nicht erforderlich, wenn die Art der Anwendung von intravenös auf oral umgestellt wird.

### *Erwachsene:*

- Vaginale Candidosen: 150 mg als Einmaldosis.

- Tinea corporis/cruris: einmal täglich 50 mg oder einmal wöchentlich 150 mg über 2-4 Wochen.

Die Wirkungen dieser Dosis auf Kinder wurden bisher nicht untersucht.

- Candidosen der Schleimhäute:

Oropharyngeale Candidosen: Übliche Tagesdosis: 50 mg über 7-14Tage. Die Dauer der Behandlung hängt vom klinischen Ansprechen ab.

Ösophageale mukokutane, nicht invasive bronchopulmonale Candidosen und Candidurie: Die übliche Dosis beträgt 50 mg pro Tag über 14-30 Tage.

Bei schweren Fällen und insbesondere rezidivierenden Infektionen kann die Dosis auf 100 mg erhöht werden.

### *Systemische Candidosen:*

Normalerweise sollte am ersten Tag eine Initialdosis von 400 mg gegeben werden, gefolgt von täglich 200 mg. Die Dosis kann auf einmal täglich 400 mg erhöht werden. Die Behandlungsdauer hängt vom klinischen Ansprechen ab, kann jedoch oft bis zu mehreren Wochen dauern.

- Prophylaxe von Candidainfektionen bei neutropenischen Patienten:

einmal täglich 400 mg. Die Prophylaxe mit Fluconazol sollte rechtzeitig vor dem Auftreten der erwarteten Neutropenie beginnen. Nach Anstieg der Neutrophilenzahl auf  $> 1 \times 10^9/l$  sollte die Behandlung 7 Tage lang fortgesetzt werden.

Kryptokokken-Meningitis bei immunsupprimierten Patienten: Bei Infektionen im Zusammenhang mit Kryptokokken-Meningitis beträgt die übliche Dosis am ersten Tag 400 mg, gefolgt von einmal täglich 200-400 mg. Die Behandlungsdauer von Kryptokokken-Infektionen hängt vom klinischen Ansprechen ab, erstreckt sich aber bei der Kryptokokken-Meningitis normalerweise über mindestens 6-8 Wochen. Zur Rezidivprophylaxe der Kryptokokken-Meningitis bei AIDS-Patienten kann Fluconazol in einer Tagesdosis von 100–200 mg gegeben werden.

Die Dauer der Erhaltungstherapie bei AIDS-Patienten sollte wegen des Risikos einer erhöhten Resistenz gegen Fluconazol sorgfältig begründet werden.

### *Pädiatrische Anwendung:*

Kapseln sind für Kinder unter 5-6 Jahren, die keine oralen Arzneimittel einnehmen können, eindeutig nicht geeignet.

Wie bei ähnlichen Infektionen von Erwachsenen hängt die Dauer der Behandlung vom klinischen und mykologischen Ansprechen ab. Die maximale Tagesdosis von 400 mg darf bei Kindern nicht überschritten werden. Fluconazol wird als Einmaldosis täglich gegeben.

Fluconazol Tiefenbacher darf bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren nicht angewendet werden, außer wenn keine therapeutische Alternative besteht, da die Wirksamkeit und Sicherheit bisher nicht ausreichend nachgewiesen wurden.

- Candidosen der Schleimhäute: Die empfohlene Dosierung von Fluconazol beträgt 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Eine Initialdosis von 6 mg/kg Körpergewicht kann am ersten Tag eingesetzt werden, um die Steady-State-Konzentrationen schneller zu erreichen.
- Systemische Candidainfektionen: Die empfohlene Dosierung beträgt 6-12 mg/kg Körpergewicht pro Tag, je nach Schweregrad der Infektion.
- Prophylaxe von Candidainfektionen bei neutropenischen Kindern: 3-12 mg/kg Körpergewicht pro Tag, je nach Ausmaß und Dauer der Neutropenie (siehe Dosierung bei Erwachsenen).

*Ältere Menschen:*

Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion erhalten normalerweise die übliche Dosierung. Die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <50 ml/min.) ist untenstehend aufgeführt.

*Patienten (Erwachsene und pädiatrische) mit eingeschränkter Nierenfunktion:*

Fluconazol wird hauptsächlich unverändert im Urin ausgeschieden. Bei einer Einmaldosis sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden bei Behandlung mit Mehrfachdosen zu Beginn 50-400 mg gegeben, danach sollte die tägliche Dosis (abhängig vom Anwendungsgebiet) nach untenstehender Tabelle angepasst werden:

Kreatinin- Clearance (ml/min.)	Prozentualer Anteil der empfohlenen Dosis
> 50	100%
11-50 (keine Dialyse)	50%
Regelmäßige Dialyse	100% nach jeder Dialyse

*Art der Anwendung*

Zum Einnehmen, die Kapseln sollten als Ganzes unabhängig von den Mahlzeiten geschluckt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Fluconazol darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluconazol, andere Azolderivate oder einen der Hilfsstoffe nicht angewendet werden.

Fluconazol darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln gegeben werden, von denen bekannt ist, dass sie zum einen das QT-Intervall verlängern und zum anderen über CYP3A4 metabolisiert werden wie Cisaprid, Astemizol, Terfenadin, Pimozid und Chinidin.

(siehe auch Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In seltenen Fällen wurden schwere Hepatotoxizität einschließlich Todesfällen, vorwiegend bei Patienten mit schweren Grundkrankheiten, beschrieben. Es konnte keine offensichtliche Beziehung zwischen der Hepatotoxizität und der Tagesgesamtdosis von Fluconazol, der Therapiedauer, dem Geschlecht und dem Alter des Patienten beobachtet werden. Patienten, bei denen sich während der Behandlung abnorme Werte der Leberfunktionstests entwickeln oder bedeutsame Anstiege ursprünglich abnormer Werte auftreten, müssen sorgfältig überwacht werden. Der Nutzen der Behandlung sollte gegen die Risiken der Entwicklung einer schweren Leberschädigung abgewogen werden, falls die Therapie bei denjenigen Patienten fortgesetzt wird, bei denen die Werte der Leberenzyme während der Behandlung mit Fluconazol ansteigen. In den meisten Fällen war die Lebertoxizität nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Einige Azole wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht. Es wurde von seltenen Fällen von Torsade de Pointes während der Behandlung mit Fluconazol berichtet. Und auch wenn die Beziehung zwischen Fluconazol und QT-Verlängerung nicht vollständig gesichert wurde, sollte Fluconazol mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten, die über ein proarrhythmisches Potential verfügen, wie:

- Kongenitale oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerungen

- Kardiomyopathie, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- Bestehende symptomatische Arrhythmien
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden, von denen jedoch bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalzämie sollten vor Beginn der Behandlung mit Fluconazol korrigiert werden.

Es wurde gezeigt, dass Halofantrin in der empfohlenen therapeutischen Dosis QTc-Intervall verlängert und ein Substrat von CYP3A4 ist. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird nicht empfohlen.

Selten haben Patienten während der Behandlung mit Fluconazol exfoliative Hautreaktionen, wie das Stevens-Johnson-Syndrom und eine toxische epidermale Nekrolyse entwickelt. AIDS-Patienten sind anfälliger für das Entstehen von schweren Hautreaktionen auf viele Arzneimittel. Falls bei einem Patienten, der gegen eine oberflächliche Pilzinfektion behandelt wird, ein Exanthem entsteht, das mit Fluconazol in Zusammenhang gebracht werden kann, soll die weitere Behandlung mit diesem Wirkstoff abgebrochen werden. Falls sich bei Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen Exantheme entwickeln, sollten sie engmaschig überwacht und Fluconazol abgesetzt werden, falls es zu bullösen Hautveränderungen oder zu einem Erythema multiforme kommt.

In seltenen Fällen wurden anaphylaktische Reaktionen beschrieben (siehe 4.8 Nebenwirkungen).

Patienten mit seltenen hereditären Problemen wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Dosis von Fluconazol soll reduziert werden, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 50 ml/min beträgt (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Bei gebärfähigen Frauen sollten geeignete kontrazeptive Maßnahmen erwogen werden, wenn eine Langzeitbehandlung angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Folgende Kombinationen sind kontraindiziert:*

Cisaprid (CYP3A4-Substrat): Es liegen Berichte über kardiale Zwischenfälle einschließlich Torsade de Pointes bei Patienten vor, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten. Die gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol und Cisaprid ist daher kontraindiziert.

Terfenadin (bei Dosen von 400 mg Fluconazol oder mehr; CYP3A4-Substrat): Da bei Patienten, die Azol-Präparate gleichzeitig mit Terfenadin erhielten, schwere kardiale Dysrhythmien sekundär zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls auftraten, wurden Interaktionsstudien durchgeführt. Eine Studie mit 200 mg Fluconazol pro Tag zeigte keine Verlängerung des QTc-Intervalls. Eine andere Studie mit 400 mg und 800 mg Fluconazol pro Tag zeigte, dass 400 mg oder mehr Fluconazol pro Tag die Terfenadin-Plasmaspiegel signifikant erhöht, wenn die beiden Arzneimittel gleichzeitig eingenommen werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Terfenadin und Fluconazol in Dosen von 400 mg oder mehr ist kontraindiziert. Bei Fluconazol-Dosen unter 400 mg sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Astemizol (CYP3A4-Substrat): Astemizol-Überdosierungen führten zu Verlängerungen des QT-Intervalls und schweren ventrikulären Arrhythmien, Torsade de Pointes und Herzstillstand. Die gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol und Astemizol ist wegen des Potenzials für schwere, sogar tödliche, kardiale Wirkungen, kontraindiziert.

*Arzneimittel, die den Metabolismus von Fluconazol beeinträchtigen:*

Hydrochlorothiazid: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden, die gleichzeitig Fluconazol und multiple Dosen von Hydrochlorothiazid erhielten, stiegen die Plasmakonzentrationen von Fluconazol um 40% an. Eine Wirkung in dieser Größenordnung erfordert keine Anpassung der Fluconazol-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden, wenn auch der Arzt diesen Zusammenhang beachten sollte.

Rifampicin (CYP450-Induktor): Die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer Abnahme der AUC um 25% und der Halbwertszeit von Fluconazol um 20%. Bei Patienten, die gleichzeitig Rifampicin erhalten, sollte eine Dosiserhöhung von Fluconazol in Betracht gezogen werden.

*Wirkung von Fluconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel:*

Fluconazol ist ein potenter Inhibitor des Cytochrom-P450- (CYP-) Isoenzym 2C9 und ein mäßiger Inhibitor von CYP3A4. Neben den untenstehend aufgeführten beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht die Gefahr erhöhter Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel, die über CYP2C9 oder CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Ergotalkaloide, Chinidin), wenn diese gleichzeitig mit Fluconazol gegeben werden. Die Anwendung dieser Kombinationen sollte daher stets mit Vorsicht erfolgen, und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol kann nach der Beendigung der Behandlung mit Fluconazol aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol noch 4-5 Tage lang anhalten.

Alfentanil (CYP3A4-Substrat): Die Kombination von 400 mg Fluconazol oral und 20 µg Alfentanil/kg intravenös vergrößerte bei gesunden Probanden die Alfentanil-AUC<sub>10</sub> um ca. das Zweifache und verringerte die Clearance um 55%, wahrscheinlich durch Hemmung von CYP3A4. Bei der Anwendung dieser Kombinationen kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Amitriptylin: In mehreren Fallberichten wurden die Entwicklung von erhöhten Amitriptylin-Konzentrationen und Zeichen für eine Trizyklika-Toxizität beschrieben, wenn Amitriptylin in Kombination mit Fluconazol angewendet wurde. Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Nortriptylin, dem aktiven Metaboliten von Amitriptylin, zu erhöhten Nortriptylin-Spiegeln führte. Aufgrund des Risikos einer Amitriptylin-Toxizität sollte in Betracht gezogen werden, die Amitriptylin-Spiegel zu überwachen und bei Bedarf Dosisanpassungen vorzunehmen.

Antikoagulanzen (CYP2C9-Substrat): Es wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol während einer Warfarin-Behandlung die Prothrombinzeit bis auf das Zweifache verlängert. Dies ist wahrscheinlich auf die Hemmung des Warfarin-Metabolismus über CYP2C9 zurückzuführen. Die Prothrombinzeit muss bei Patienten unter Behandlung mit Cumarinderivaten engmaschig überwacht werden.

Benzodiazepine (CYP3A4-Substrat): Die gleichzeitige Einnahme von 400 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam vergrößerte die Midazolam-AUC um das 3,7-fache und verlängerte die Halbwertszeit von Midazolam um das 2,2-fache. 100 mg Fluconazol täglich, gleichzeitig mit 0,25 mg oralem Triazolam gegeben, vergrößerten die Triazolam-AUC um das 2,5-fache und verlängerten die Halbwertszeit um das 1,8-fache. Verstärkte und verlängerte Wirkungen von Triazolam wurden bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol beobachtet. Falls es notwendig ist, Patienten gleichzeitig mit einem Benzodiazepin und Fluconazol zu behandeln, sollten eine Reduktion der Benzodiazepin-Dosis in Betracht gezogen und die Patienten engmaschig überwacht werden.

Calciumantagonisten (CYP3A4-Substrate): Einige Dihydropyridin-Calciumantagonisten einschließlich Nifedipin, Isradipin, Nifedipin, Amlodipin und Felodipin werden über CYP3A4 metabolisiert. In Literaturberichten wurden ausgeprägte periphere Ödeme und/oder erhöhte Serumkonzentrationen der Calciumantagonisten während der gleichzeitigen Anwendung von Itraconazol und Felodipin, Isradipin, oder Nifedipin dokumentiert. Eine Wechselwirkung kann auch unter Fluconazol auftreten.

Celecoxib (CYP2C9-Substrat): In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Behandlung mit 200 mg Fluconazol täglich und 200 mg Celecoxib zu einer Erhöhung der C<sub>max</sub> von Celecoxib um 68% und

zu einer Vergrößerung der Celecoxib-AUC um 134%. Es wird angenommen, dass die Wechselwirkung durch die Hemmung des Cytochrom-P450-2C9-Metabolismus von Celecoxib zustande kommt. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Fluconazol behandelt werden, wird eine Halbierung der Celecoxib-Dosis empfohlen.

Cyclosporin (CYP3A4-Substrat): Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit Cyclosporin wurden bei Fluconazol-Dosen von 200 mg und mehr nachgewiesen. In einer pharmakokinetischen Studie an nierentransplantierten Patienten, die 200 mg Fluconazol täglich und 2,7 mg Cyclosporin/kg Körpergewicht/Tag erhielten, war die Cyclosporin-AUC um das 1,8-fache vergrößert und die Clearance um 55% verringert. Es wird deshalb empfohlen, bei Patienten mit gleichzeitiger Fluconazol-Therapie die Plasmakonzentrationen von Cyclosporin zu überwachen.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Fluconazol scheint unbedenklich zu sein und hat nur geringe Auswirkungen auf die Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Didanosin. Es ist jedoch wichtig, das Ansprechen auf Fluconazol zu überwachen. Es kann vorteilhaft sein, Fluconazol zeitversetzt vor der Gabe von Didanosin zu dosieren.

Halofantrin (CYP3A4-Substrat): Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen, führen zu einer Hemmung des Halofantrin-Metabolismus.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (CYP2C9- und CYP3A4-Substrate): Das Risiko einer Myopathie ist erhöht, wenn Fluconazol gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren gegeben wird, die über CYP3A4 metabolisiert werden wie Atorvastatin und Simvastatin oder über CYP2C9 wie Fluvastatin. Es kann zu einer Vergrößerung der Fläche unter der Kurve (AUC) von Fluvastatin von bis zu 200% aufgrund der Wechselwirkung zwischen Fluvastatin und Fluconazol kommen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren für erforderlich gehalten wird, ist Vorsicht geboten. Bei der Kombination kann eine Dosisreduktion der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren erforderlich sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Myopathie oder Rhabdomyolyse und in Bezug auf ihre Kreatinkinase- (CK-) Spiegel überwacht werden. Die HMG-CoA-Therapie sollte abgesetzt werden, wenn die CK-Spiegel deutlich steigen oder wenn eine Myopathie oder eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Losartan (CYP2C9-Substrat): Fluconazol hemmt die Umwandlung von Losartan in dessen aktiven Metaboliten (E-3174), der für einen großen Teil des Angiotensin- II-Rezeptor-Antagonismus verantwortlich ist, zu dem es unter der Therapie mit Losartan kommt. Eine gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol könnte zu erhöhten Losartan-Konzentrationen und zu verminderten Konzentrationen des aktiven Metaboliten führen. Es wird deshalb empfohlen, bei Patienten, die die Kombination erhalten, die Einstellung ihrer Hypertonie fortlaufend zu überwachen.

Orale Kontrazeptiva: Zwei pharmakokinetische Studien wurden mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum und mehrfacher Gabe von Fluconazol durchgeführt. 50 mg Fluconazol pro Tag beeinflussten keine der beiden Hormonspiegel, jedoch vergrößerten 200 mg Fluconazol pro Tag die AUC von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40% bzw. 24%. Es ist daher kaum wahrscheinlich, dass eine mehrfache Gabe von Fluconazol in diesen Dosierungen die Wirkung des kombinierten oralen Kontrazeptivums beeinflusst.

Phenytoin (CYP2C9-Substrat): Bei Einnahme von 200 mg Fluconazol und gleichzeitiger intravenöser Gabe von 250 mg Phenytoin war die Phenytoin-AUC um 75% vergrößert und die  $C_{\min}$  um 128% erhöht. Falls eine gleichzeitige Anwendung der beiden Substanzen erforderlich ist, muss die Phenytoin-Konzentration überwacht und die Phenytoin-Dosis angepasst werden, um toxische Konzentrationen zu vermeiden.

Prednison (CYP3A4-Substrat): Bei einem Lebertransplantatempfänger, der Prednison erhielt, kam es zu einer Addison-Krise, nachdem ein dreimonatiger Therapiezyklus mit Fluconazol abgesetzt wurde. Das Absetzen von Fluconazol verursachte wahrscheinlich einen Anstieg der CYP3A4-Aktivität und führte zu einem verstärkten Abbau von Prednison. Patienten, die eine Langzeittherapie mit Fluconazol

und Prednison erhalten, sollten engmaschig auf Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, wenn Fluconazol abgesetzt wird.

Rifabutin (CYP3A4-Substrat): Es wurden Berichte publiziert über eine Wechselwirkung bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Rifabutin die zu erhöhten Rifabutin-Serumspiegeln führt. Es wurde über Uveitis bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Fluconazol und Rifabutin behandelt wurden. Deshalb müssen Patienten, die gleichzeitig Rifabutin und Fluconazol erhalten, engmaschig überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe (CYP2C9-Substrate): Es wurde nachgewiesen, dass Fluconazol bei gleichzeitiger Anwendung mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid und Tolbutamid) bei gesunden Probanden die Plasma-Halbwertszeit verlängert. Fluconazol und orale Sulfonylharnstoff-Derivate können bei Diabetikern gleichzeitig gegeben werden; dabei sollte jedoch die Möglichkeit der Entwicklung einer Hypoglykämie berücksichtigt werden, und die Blutzuckerspiegel sollten engmaschig überwacht werden.

Tacrolimus und Sirolimus (CYP3A4-Substrate): Die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol und 0,15 mg Tacrolimus/kg Körpergewicht zweimal täglich erhöhte bei Fluconazol-Dosen von 100 mg bzw. 200 mg die  $C_{\min}$  von Tacrolimus um das 1,4-fache bzw. 3,1-fache. Über renale Toxizität wurde bei Patienten berichtet, die gleichzeitig Fluconazol und Tacrolimus erhielten. Auch wenn zu Fluconazol und Sirolimus keine Interaktionsstudien durchgeführt wurden, dürfte eine ähnliche Wechselwirkung wie bei Tacrolimus zu erwarten sein. Bei Patienten, die gleichzeitig Tacrolimus oder Sirolimus und Fluconazol erhalten, müssen die Tacrolimus/Sirolimus-Plasmakonzentrationen und die Toxizität engmaschig überwacht werden.

Theophyllin: Die Einnahme von 200 mg Fluconazol über 14 Tage führte zu einer Senkung der mittleren Plasma-Clearance von Theophyllin um 18%. Patienten, die mit hohen Theophyllin-Dosen behandelt werden oder bei denen andere Gründe für ein erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität bestehen, sollten während der Fluconazol-Therapie sorgfältig überwacht und die Theophyllin-Dosis sollte je nach Bedarf angepasst werden.

Trimetrexat: Fluconazol kann den Metabolismus von Trimetrexat hemmen und dadurch zu erhöhten Trimetrexat-Plasmakonzentrationen führen. Falls die Kombination nicht vermieden werden kann, sollen die Trimetrexat-Serumspiegel und die Trimetrexat-Toxizität engmaschig überwacht werden.

Zidovudin: Interaktionsstudien zeigten eine Vergrößerung der Zidovudin-AUC um ca. 20% bzw. 70% bei gleichzeitiger Einnahme mit 200 mg bzw. 400 mg Fluconazol täglich, wahrscheinlich aufgrund der Hemmung der Glucuronidierung. Patienten, die diese Kombination erhalten, sollen daher in Bezug auf Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden.

#### *Pharmakodynamische Wechselwirkungen*

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern: Fallberichte zeigen, dass Fluconazol das Potenzial für die Entstehung einer QT-Verlängerung besitzen könnte, die zu schweren kardialen Arrhythmien führen kann. Patienten, die gleichzeitig mit Fluconazol und anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das QT-Intervall verlängern, sollen sorgfältig überwacht werden, da eine additive Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Amphotericin B: In tierexperimentellen In-vitro- und In-vivo-Studien wurde ein Antagonismus zwischen Amphotericin B und Azolderivaten nachgewiesen. Der Wirkmechanismus der Imidazole besteht in der Hemmung der Ergosterol-Synthese in den Zellmembranen der Pilze. Amphotericin B wirkt durch Bindung an Sterole in der Zellmembran und die Veränderung der Membranpermeabilität. Klinische Wirkungen dieses Antagonismus sind bisher nicht bekannt, und eine ähnliche Wirkung kann beim Amphotericin B-Cholesterolsulfat-Komplex auftreten.

Interaktionsstudien haben gezeigt, dass es zu keiner klinisch bedeutsamen Änderung der Resorption von Fluconazol kommt, wenn es zusammen mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation eingenommen wird.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Daten von mehreren Hundert schwangeren Frauen, die während des ersten Trimenons mit Standarddosen (unter 200 mg/Tag) von Fluconazol als Einmaldosis oder als Mehrfachdosis behandelt wurden, zeigen keine Nebenwirkungen auf den Fötus.

Es liegen Berichte über multiple kongenitale Anomalien (einschließlich Brachycephalie, Ohrdysplasie, übergroße vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und humeroradiale Synostose) bei Kindern vor, deren Mütter für die Dauer von 3 Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400-800 mg/Tag) gegen Coccidioidomykose behandelt wurden. Der Zusammenhang zwischen diesen Auswirkungen und Fluconazol ist unklar.

Tierstudien haben teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit).

Fluconazol in Standarddosen sowie als Kurzzeitbehandlung sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, sofern dies eindeutig erforderlich ist. Fluconazol in hohen Dosen und/oder in längerfristigen Therapieschemata darf während der Schwangerschaft nur bei lebensbedrohlichen Infektionen angewendet werden.

Fluconazol geht in die Muttermilch über und erreicht in diesen Konzentrationen, die niedriger sind als im Plasma. Nach einmaliger Einnahme einer Standarddosis von 200 mg Fluconazol oder weniger kann weiter gestillt werden. Nach Mehrfacheinnahme oder hohen Dosen von Fluconazol wird vom Stillen abgeraten.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Fluconazol besitzt keine oder vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte jedoch berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindel oder Anfälle auftreten können.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Folgende behandlungsbezogenen Nebenwirkungen wurden bei 4.048 Patienten, die in klinischen Studien Fluconazol über 7 Tage oder länger erhielten, berichtet:

Organsysteme	<i>Sehr häufig</i> >1/10	<i>Häufig</i> >1/100, <1/10	<i>Gelegentlich</i> >1/1.000, <1/100	<i>Selten</i> >1/10.000, <1/1.000	<i>Sehr selten</i> <1/10.000
Allgemein			Müdigkeit, Unwohlsein, Schwäche, Fieber		
Zentrales und peripheres Nervensystem		Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Schwindel, Parästhesien, Tremor, Vertigo		
Haut und Hautanhangsgebilde		Exanthem	Juckreiz	exfoliative Hauterkrankung (Stevens-Johnson-Syndrom)	
Gastrointestinaltrakt		Übelkeit und Erbrechen abdominale Schmerzen,	Appetitlosigkeit, Obstipation, Dyspepsie, Blähungen		

Organsysteme	<i>Sehr häufig</i> >1/10	<i>Häufig</i> >1/100, <1/10	<i>Gelegentlich</i> >1/1.000, <1/100	<i>Selten</i> >1/10.000, <1/1.000	<i>Sehr selten</i> <1/10.000
		Durchfälle			
Bewegungsapparat			Muskelschmerzen		
Autonomes Nervensystem			Mundtrockenheit, vermehrtes Schwitzen		
Psychische Störungen			Schlaflosigkeit, Somnolenz		
Leber und Gallensystem		Klinisch bedeutsamer Anstieg von AST, ALT und alkalischer Phosphatase	Cholestase, hepatozelluläre Schädigung, Gelbsucht, klinisch bedeutsamer Anstieg des Gesamtbilirubins,	Leberzellnekrose	
Sinnesorgane			Störungen des Geschmackssinns		
Hämatopoetisches und lymphatisches System			Anämie		
Immunsystem				anaphylaktische Reaktionen	

Unerwünschte klinische Wirkungen wurden mit größerer Häufigkeit bei HIV-infizierten Patienten (21%) als bei nicht HIV-infizierten Patienten berichtet (13%). Die Art der unerwünschten Wirkungen bei HIV-infizierten und nicht HIV-infizierten Patienten war jedoch vergleichbar.

Außerdem traten unter Bedingungen, bei denen ein Kausalzusammenhang ungesichert ist (z.B. offene Studien, Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen) folgende unerwünschten Wirkungen auf:

Organsysteme	<i>Sehr häufig</i> >1/10	<i>Häufig</i> >1/100, <1/10	<i>Gelegentlich</i> >1/1.000, <1/100	<i>Selten</i> >1/10.000, <1/1.000	<i>Sehr selten</i> <1/10.000
Zentrales und peripheres Nervensystem				Anfälle	
Haut und Hautanhangsgebilde				Alopezie	exfoliative Hauterkrankungen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse), Erythema exsudativum multiforme
Leber und Gallensystem				Leberversagen Hepatitis Leberzellnekrose	

Immunsystem					Anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Gesichtsödem und Juckreiz
Hämatopoetisches und lymphatisches System				Leukopenie, einschließlich Neutropenie und Agranulozytose, Thrombozytopenie	
Stoffwechsel				Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie	

#### 4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung kann die Behandlung symptomatisch mit unterstützenden Maßnahmen und bei Bedarf mit Magenspülung erfolgen. Fluconazol wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Eine forcierte Volumen-Diurese wird wahrscheinlich die Ausscheidungsrate erhöhen. Eine Hämodialyse über 3 Stunden vermindert die Plasmakonzentration um ca. 50%.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazolderivate

ATC-Code: J02AC01

Fluconazol, ein Triazolderivat mit fungistatischer Wirkung, hemmt spezifisch die Ergosterol-Synthese von Pilzen. Es wird angenommen, dass dies zu Defekten in der Zellmembran führt. Fluconazol besitzt eine hohe Spezifität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen. Es wurde gezeigt, dass Dosen von 50 mg Fluconazol täglich während 28 Tagen die Testosteron-Serumkonzentrationen bei Männern und die Steroid-Konzentrationen bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht beeinflussen.

Das Anwendungsspektrum umfasst eine Reihe von Erregern einschließlich *Candida albicans* und *non-Candida albicans* Spezies, *Cryptococcus spp* und Dermatophyten. *Candida krusei* ist gegen Fluconazol resistent. 40% von *Candida glabrata* sind primär resistent gegen Fluconazol. Infektionen, die durch *Aspergillus*-Species verursacht werden, sollten nicht mit Fluconazol behandelt werden.

#### 5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Fluconazol wird nach oraler Einnahme gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt über 90%. Die orale Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Im Nüchternzustand werden die maximalen Plasmakonzentrationen 0,5-1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei einer einmal täglichen Dosierung werden nach 4-5 Tagen 90% der Steady-State-Konzentration erreicht.

Die Plasmakonzentration ist proportional zur Dosis. Nach Gabe von 200 mg Fluconazol beträgt  $C_{max}$  ca. 4,6 mg/l, und die Plasmakonzentrationen im Steady-State nach 15 Tagen betragen ca. 10 mg/l. Nach Anwendung von 400 mg Fluconazol beträgt  $C_{max}$  ca. 9 mg/l, und die Plasmakonzentrationen im Steady-State nach 15 Tagen betragen ca. 18 mg/l.

Die Einnahme einer doppelten Dosis an Tag 1 führt zu Plasmakonzentrationen von ca. 90% der Steady-State-Plasmakonzentrationen an Tag 2.

Verteilung: Das Verteilungsvolumen entspricht dem Gesamtkörperwasser. Die Proteinbindung im Plasma ist niedrig (11-12%).

Die Konzentration im Speichel entspricht der Plasmakonzentration. Bei Patienten mit meningealem Pilzbefall betragen die Fluconazol-Spiegel im Liquor ca. 80% der entsprechenden Plasmakonzentration.

Im Stratum corneum, der Epidermis/Dermis und im exokrinen Schweiß werden höhere Fluconazol-Konzentrationen erreicht als im Serum. Fluconazol akkumuliert im Stratum corneum. Bei einer Dosierung von einmal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum nach 2 Dosen 23,4 µg/g und betrug 7 Tage nach der zweiten Gabe immer noch 7,1 µg/g.

Elimination: Fluconazol wird hauptsächlich renal ausgeschieden. Ca. 80% der eingenommenen Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die Fluconazol-Clearance ist proportional zur Kreatinin-Clearance.

Es wurden keine zirkulierenden Metabolite gefunden.

Die Plasma-Halbwertszeit beträgt ca. 30 Stunden.

Kinder scheiden Fluconazol schneller aus als Erwachsene. Die Halbwertszeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5-15 Jahren beträgt 15,2-17,6 Stunden.

### **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die präklinischen Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität/allgemeinen Toxizität, Gentoxizität und Karzinogenizität zeigen keine speziellen Gefährdungen für Menschen, die nicht bereits in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben wurden.

In Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz von Hydronephrose und Nierenbeckenerweiterung beschrieben, und die embryonale Letalität war erhöht. Es wurden sowohl ein Anstieg anatomischer Variationen und Ossifikationverzögerungen als auch verlängerte Geburten und Dystokien festgestellt. In Studien zur Reproduktionstoxizität an Kaninchen wurden Fehlgeburten verzeichnet.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

#### *Kapselinhalt:*

Maisstärke  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat.

#### *Kapselhülle:*

Gelatine  
Patentblau V (E131)  
Titandioxid (E171)  
200 mg Kapseln enthalten außerdem Azorubin (E122).

#### *Drucktinte:*

#### *50mg Kapseln:*

Schellack  
Kohlenschwarz E153

*100 mg und 200 mg Kapseln:*

Schellack

Kohlenschwarz E153 (nur schwarze Tinte)

Titandioxid E171 (nur weiße Tinte)

*150 mg Kapseln:*

Schellack

Kohlenschwarz E153 (nur schwarze Tinte)

Erythrosin E127 (nur blaue Tinte)

Brillantblau FCF E133 (nur blaue Tinte)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

## **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25 °C lagern. Im Originalbehältnis aufbewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Kapseln sind in Blisterpackungen aus PVC/PVdC/Aluminumfolie verpackt.

*Packungsgrößen:*

*Aufmachungen*

50 mg Kapseln: 3, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50 und 100 Kapseln

100 mg Kapseln: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 und 100 Kapseln

150 mg Kapseln: 1, 2, 4, 6, 10 und 20 Kapseln.

200 mg Kapseln: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50 und 100 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

## **6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung**

Keine speziellen Hinweise.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co.)

Van-der-Smissen-Str. 1

22067 Hamburg

Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10. STAND DER INFORMATION**