

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Fluconazol Accord 50 mg  
Hartkapseln

Fluconazol Accord 100 mg  
Hartkapseln

Fluconazol Accord 150 mg  
Hartkapseln

Fluconazol Accord 200 mg  
Hartkapseln

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Fluconazol.

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Fluconazol.

Jede Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol.

Jede Hartkapsel enthält 200 mg Fluconazol.

**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:**

Jede Fluconazol Accord 50 mg Hartkapsel enthält 52 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Fluconazol Accord 100 mg Hartkapsel enthält 105 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Fluconazol Accord 150 mg Hartkapsel enthält 157 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Fluconazol Accord 200 mg Hartkapsel enthält 210 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel

Fluconazol Accord 50 mg Hartkapseln:  
Kapselhülle: Größe 4, weißer Kapselkörper und grüne Kappe.

Fluconazol Accord 100 mg Hartkapseln:  
Kapselhülle: Größe 2, weißer Kapselkörper und blaue Kappe

Fluconazol Accord 150 mg Hartkapseln:  
Kapselhülle: Größe 1, blauer Kapselkörper und blaue Kappe.

Fluconazol Accord 200 mg Hartkapseln:  
Kapselhülle: Größe 0, weißer Kapselkörper und weiße Kappe.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Fluconazol Accord ist bei den folgenden Mykosen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

**Fluconazol Accord ist bei Erwachsenen indiziert für die Behandlung von:**

- Kryptokokken-Meningitis (siehe Abschnitt 4.4).
- Kokzidioidomykose (siehe Abschnitt 4.4).
- Invasiver Candidose.
- Schleimhaut-Candidosen einschließlich oropharyngealer und ösophagealer Candidosen, Candidurie und chronischer mukokutaner

Candidose.

- Chronisch-atrophische orale Candidose (Prothesenstomatitis), wenn zahnhygienische oder topische Maßnahmen nicht ausreichen.
- Vaginalcandidose, akut oder rezidiv, wenn lokale Therapiemaßnahmen ungeeignet sind.
- Candida Balanitis, wenn lokale Therapiemaßnahmen ungeeignet sind.
- Dermatomykosen einschließlich *Tinea pedis*, *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea versicolor* und *Candida*-Infektionen der Haut, wenn eine systemische Therapie angezeigt ist.
- *Tinea unguium* (Onychomykose), wenn andere Arzneimittel nicht geeignet sind.

**Fluconazol Accord ist bei Erwachsenen indiziert zur Prophylaxe von:**

- rezidivierender Kryptokokken-Meningitis bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.
- rezidivierender oropharyngealer oder ösophagealer Candidose bei Patienten mit HIV-Infektion, bei denen ein hohes Rückfallrisiko besteht.
- Zur Verminderung eines erneuten Auftretens der Vaginalcandidose (4 oder mehr Episoden jährlich).
- *Candida*-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie (wie z.B. Patienten mit hämatologischen Malignitäten unter Chemotherapie oder Patienten, die hämatopoetische Stammzelltransplantationen erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

**Fluconazol Accord ist bei termingerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren angezeigt:**

Fluconazol Accord wird zur Behandlung von Schleimhaut-Candidosen (oropharyngeal, ösophageal), invasiven Candidosen, Kryptokokken-Meningitis und zur Prophylaxe von *Candida*-Infektionen bei immungeschwächten Patienten eingesetzt. Fluconazol Accord kann als Erhaltungstherapie angewendet werden, um eine rezidivierende Kryptokokken-Meningitis bei Kindern mit hohem Rückfallrisiko zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie kann eingeleitet werden bevor Ergebnisse von Kulturen und anderen Laboruntersuchungen vorliegen. Sobald diese Ergebnisse verfügbar sind, sollte die antiinfektive Therapie jedoch entsprechend angepasst werden.

Die offiziellen Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**

Die Dosis sollte sich nach Art und Schweregrad der Pilzinfektion richten. Die Behandlung von Infektionen, bei denen Mehrfachdosierungen erforderlich sind, sollte so lange fortgesetzt werden, bis die klinischen Parameter oder Laboruntersuchungen anzeigen, dass die aktive Pilzinfektion abgeklungen ist. Eine unzureichende Behandlungsdauer kann ein Wiederauftreten der aktiven Infektion zur Folge haben.

**Erwachsene**

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

**Besondere Patientengruppen****Ältere Patienten**

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit von der Nierenfunktion eingestellt werden (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Fluconazol wird überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Bei einmaliger Verabreichung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten (einschließlich Kinder und Jugendliche) mit Nierenfunktionsstörung, die mehrere Dosen Fluconazol erhalten sollen, sollte abhängig von der für die jeweilige Indikation empfohlenen Tagesdosis eine Anfangsdosis von 50 mg bis 400 mg verabreicht werden. Nach dieser initialen Aufsättigungsdosis sollte sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle 1 orientieren:

**Tabelle 1**

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

Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, sollten nach jeder Hämodialyse 100% der empfohlenen Dosis erhalten. An dialysefreien Tagen sollten die Patienten eine entsprechend ihrer Kreatinin-Clearance reduzierte Dosis erhalten.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Da bei Patienten mit Leberinsuffizienz nur begrenzte Daten vorliegen, sollte Fluconazol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 2

Indikationen	Dosierung	Behandlungsdauer	
<b>Kryptokokkose</b>	– Behandlung von Kryptokokken-Meningitis.	Anfangsdosis: 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 200 mg bis 400 mg einmal täglich	Normalerweise mindestens 6 bis 8 Wochen. Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann die Tagesdosis auf bis zu 800 mg erhöht werden.
	– Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe von Kryptokokken-Meningitis bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko.	200 mg einmal täglich	Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg.
<b>Kokzidioidomykose</b>	200 mg bis 400 mg einmal täglich	Abhängig vom Patienten 11 bis 24 Monate oder länger. Bei einigen Infektionen und insbesondere bei Meninge-Infektionen können 800 mg täglich erwogen werden.	
<b>Invasive Candidosen</b>	Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 400 mg einmal täglich	Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlungsdauer bei Candidämie nach dem ersten negativen Untersuchungsergebnis der Blutkultur sowie dem Abklingen der Anzeichen und Symptome einer Candidämie noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen.	
<b>Behandlung von Schleimhaut-Candidosen</b>	– Oropharyngeale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg einmal 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 einmal 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 einmal täglich	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	– Chronisch-atrophische Candidose	50 mg einmal täglich	14 Tage
	– Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg einmal täglich	Bis zu 28 Tagen. Längere Behandlungsdauer abhängig vom Schweregrad der Infektion oder des zugrundeliegenden Immundefekts und der Infektion.
<b>Rezidivprophylaxe von Schleimhaut-Candidosen bei Patienten mit HIV-Infektion mit hohem Rückfallrisiko.</b>	– Oropharyngeale Candidose	100 mg bis 200 mg einmal täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit.
	– Ösophageale Candidose	100 mg bis 200 mg einmal täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit.
<b>Genital-Candidosen</b>	– Akute Vaginalcandidose	150 mg	Einzeldosis
	– Candida Balanitis	150 mg jeden dritten Tag über insgesamt 3 Dosen (Tag 1, 4 und 7) anschließend Erhaltungsdosis mit 150 mg einmal wöchentlich.	Erhaltungsdosis: 6 Monate.
<b>Dermatomykosen</b>	– <i>Tinea pedis</i>	150 mg einmal wöchentlich oder 50 mg einmal täglich.	2 bis 4 Wochen; bei <i>Tinea pedis</i> kann eine Behandlung über bis zu 6 Wochen notwendig sein.
	– <i>Tinea corporis</i>		
	– <i>Tinea cruris</i>		
	– <i>Candida</i> -Infektionen		
	– <i>Tinea versicolor</i>	300 mg bis 400 mg einmal wöchentlich	1 bis 3 Wochen.
		50 mg einmal täglich	2 bis 4 Wochen.
	– <i>Tinea unguium</i> (Onychomykose)	150 mg einmal wöchentlich	Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis der infizierte Nagel erneuert wurde (der gesunde Nagel nachwächst). Das Nachwachsen von Finger- und Zehennägeln dauert in der Regel 3 bis 6 Monate 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.
<b>Prophylaxe von <i>Candida</i>-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie</b>	200 mg bis 400 mg einmal täglich	Die Behandlung sollte mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie eingeleitet und nach Abklingen der Neutropenie, wenn die Neutrophilenzahl wieder auf über 1.000 Zellen/mm <sup>3</sup> angestiegen ist, noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden.	

**Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Höchstdosis von 400 mg pro Tag nicht überschritten werden.

Wie auch bei den entsprechenden Infektionen bei Erwachsenen, beruht die Behandlungsdauer auf dem klinischen und mykologischen Ansprechen. Fluconazol Accord 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):

Siehe Tabelle 3.

**Jugendliche** (im Alter von 12 bis 17 Jahren):

Der verordnende Arzt muss abhängig vom Körpergewicht und der pubertären Entwicklung beurteilen, welche Dosierung (Erwachsene oder Kinder) am besten geeignet ist. Klinische Daten weisen darauf hin, dass Kinder eine höhere Fluconazol-Clearance haben 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 Belastung zu erreichen.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und Wirksamkeit bei Genital-Candidose nicht ermittelt. Die aktuell vorliegenden Sicherheitsdaten zu anderen pädiatrischen Indikationen werden in Abschnitt 4.8 beschrieben. Wenn bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) die Behandlung einer Genital-Candidose unbedingt erforderlich ist, sollte 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 termingerechten Neugeborenen unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 4.

**Art der Anwendung**

Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten kann Fluconazol Accord entweder oral oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Anwendung, oder umgekehrt, ist keine Änderung der täglichen Dosis erforderlich.

**Tabelle 3**

Indikation	Dosierung	Empfehlungen
– Schleimhaut-Candidosen	Anfangsdosis: 6 mg/kg Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg einmal täglich	Die Anfangsdosis kann am ersten Tag verabreicht werden, um Steady-State-Konzentrationen schneller zu erreichen.
– Invasive Candidosen – Kryptokokken-Meningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg einmal täglich	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
– Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe von Kryptokokken-Meningitis bei Kindern mit hohem Rückfallrisiko.	Dosis: 6 mg/kg einmal täglich	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
– Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei immungeschwächten Patienten	Dosis: 3 bis 12 mg/kg einmal täglich	Abhängig von Schweregrad und Dauer der vorliegenden Neutropenie (siehe „Dosierung bei Erwachsenen“)

**Tabelle 4**

Altersgruppe	Dosierung	Empfehlungen
Termingerechte Neugeborene (0 bis 14 Tage)	Verabreichung derselben mg/kg Dosis wie für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder alle 72 Stunden	Eine Höchstdosis von 12 mg/kg alle 72 Stunden sollte nicht überschritten werden.
Termingerechte Neugeborene (15 bis 27 Tage)	Verabreichung derselben mg/kg Dosis wie für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder alle 48 Stunden	Eine Höchstdosis von 12 mg/kg alle 48 Stunden sollte nicht überschritten werden.

Der Arzt sollte die am besten geeignete Darreichungsform und Wirkungsstärke abhängig von Alter, Körpergewicht und Dosis verordnen.

Die Kapselformulierung ist nicht für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern angepasst. Flüssigformulierungen von Fluconazol sind verfügbar, die bei dieser Patientengruppe besser geeignet sind.

Die Kapseln sollten im Ganzen und unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere verwandte Azol-Verbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Auf Grundlage der Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie mit Mehrfachgabe ist die gleichzeitige Verabreichung von Terfenadin bei Patienten, die Fluconazol in Mehrfachdosen von 400 mg oder mehr pro Tag erhalten, kontraindiziert. Des Weiteren ist die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und die über das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid, Astemizol, Pimozid, Chinidin und Erythromycin, bei Patienten unter Fluconazol-Behandlung kontraindiziert (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 keine Überlegenheit gegenüber Griseofulvin und die Gesamterfolgsrate lag unter 20%. Daher sollte Fluconazol Accord bei *Tinea capitis* nicht angewendet werden.

***Kryptokokkose***

Der Nachweis zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von Kryptokokkose an anderen Stellen (z. B. pulmonale und kutane Kryptokokkose) ist begrenzt, sodass keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden können.

***Tiefe endemische Mykosen***

Der Nachweis zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung anderer Formen endemischer Mykosen wie z. B. *Parakozidioidomykose*, *lymphokutane Sporotrichose* und *Histoplasmose* ist begrenzt, sodass keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden können.

***Nierensystem***

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte Fluconazol Accord mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nebenniereninsuffizienz

Ketoconazol kann bekanntermaßen eine Nebenniereninsuffizienz auslösen und dies könnte, obwohl selten beobachtet, auch für Fluconazol gelten. Nebenniereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Behandlung mit Prednison siehe Abschnitt 4.5 „Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel“.

Hepatobiläres System

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte Fluconazol Accord mit Vorsicht verabreicht werden.

In seltenen Fällen war die Anwendung von Fluconazol Accord mit einer schwerwiegenden Hepatotoxizität verbunden, die in einigen Fällen zum Tod führte. Davon waren insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankungen betroffen. In den Fällen einer durch Fluconazol ausgelösten Hepatotoxizität wurde kein eindeutiger Zusammenhang mit der Tagesdosis, der Behandlungsdauer sowie dem Geschlecht oder dem Alter des Patienten festgestellt. Im Allgemeinen war die durch Fluconazol verursachte Hepatotoxizität nach Abbruch der Therapie reversibel.

Patienten, bei denen es während der Behandlung mit Fluconazol zu Abweichungen der Leberwerte kommt, müssen engmaschig auf das Auftreten einer schweren Leberschädigung überwacht werden.

Der Patient sollte auf mögliche Symptome einer schwerwiegenden Leberschädigung hingewiesen werden (ausgeprägte Asthenie, Anorexie, anhaltende Übelkeit, Erbrechen und Ikterus). Die Behandlung mit Fluconazol sollte unverzüglich abgebrochen werden und der Patient sollte einen Arzt aufsuchen.

Herz-Kreislauf-System

Manche Azole, einschließlich Fluconazol, wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG assoziiert. Die QT-Verlängerung durch Fluconazol erfolgt über die unmittelbare Hemmung des gleichrichtenden Kaliumkanals (I<sub>Kr</sub>). Die QT-Verlängerung durch andere Arzneimittel (z. B. Amiodaron) kann durch die Hemmung von Cytochrome P450 (CYP) 3A4 verstärkt werden. Während der Überwachung nach Markteinführung kam es bei Patienten unter Behandlung mit Fluconazol Accord zu sehr seltenen Fällen von QT-Verlängerung und *Torsades de pointes*. Diese Berichte umfassten schwer kranke Patienten mit mehreren verzerrenden Risikofaktoren, wie struktureller Herzerkrankung, Elektrolytanomalien und Begleittherapien, die ursächlich gewesen sein können. Bei Patienten mit Hypokaliämie und Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium besteht ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien und *Torsade de pointes*.

Bei Patienten mit potenziell proarrhythmischen Erkrankungen sollte Fluconazol Accord mit Vorsicht ver-

abreicht werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern und die 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 QTc-Intervall verlängert und ein Substrat von CYP3A4 ist. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dermatologische Reaktionen

In seltenen Fällen kam es bei Patienten während der Behandlung mit Fluconazol zu exfoliativen Hautreaktionen wie dem Stevens-Johnson-Syndrom und der toxischen epidermalen Nekrolyse.

Über ein Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS Syndrom) wurde berichtet. AIDS-Patienten neigen bei vielen Arzneimitteln eher zur Ausbildung schwerer Hautreaktionen. Wenn sich bei einem Patienten, der wegen einer oberflächlichen Pilzinfektion behandelt wird, ein auf Fluconazol zurückzuführender Hautausschlag entwickelt, sollte die weitere Therapie mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden. Falls bei Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen ein Hautausschlag auftritt, sollten sie sorgfältig überwacht werden und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald es zu *blasenförmigen* Läsionen oder *Erythema multiforme* kommt.

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.

Hypersensibilität

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

Cytochrom P450

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

Terfenadin

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol in Dosen von weniger als 400 mg/Tag und Terfenadin sollte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Sonstige Bestandteile

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

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

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert:***

Cisaprid: Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurden kardiale Ereignisse einschließlich *Torsades de pointes* berichtet. In einer kontrollierten Studie wurde festgestellt, dass es bei der gleichzeitigen Verabreichung von 200 mg Fluconazol einmal täglich und 20 mg Cisaprid viermal täglich zu einem signifikanten Anstieg der Cisaprid-Plasmakonzentration und zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls kam. Die gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin: Da bei Patienten, die Azol-Antimykotika in Verbindung mit Terfenadin erhalten, sekundär zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Interaktionsstudien durchgeführt. In einer Studie konnte bei einer Tagesdosis von 200 mg Fluconazol keine Verlängerung des QTc-Intervalls nachgewiesen werden. Eine andere Studie mit Tagesdosen von 400 mg und 800 mg Fluconazol zeigte, dass Fluconazol in Dosen von 400 mg/Tag oder darüber bei gleichzeitiger Verabreichung die Plasmakonzentration von Terfenadin signifikant erhöhte. Die Einnahme von Fluconazol in Dosen von 400 mg oder darüber in Kombination mit Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol in Dosen unter 400 mg/Tag mit Terfenadin muss die Behandlung engmaschig überwacht werden.

Astemizol: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Astemizol kann die Clearance von Astemizol reduzieren. Die daraus resultierende erhöhte Plasmakonzentration von Astemizol kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu *Torsades de pointes* führen. Die gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol und Astemizol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Pimozid:** Obwohl dies weder *in vitro* noch *in vivo* untersucht wurde, kann die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Pimozid die Hemmung der Pimozid-Metabolisierung zur Folge haben. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen zu *Torsades de pointes* führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Chinidin:** Obwohl dies weder *in vitro* noch *in vivo* untersucht wurde, kann die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Chinidin die Hemmung der Chinidin-Metabolisierung zur Folge haben. Die Anwendung von Chinidin wurde mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen mit *Torsades de pointes* verbunden. Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Erythromycin:** Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Erythromycin besteht die Möglichkeit eines erhöhten Risikos von Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, *Torsades de pointes*) und infolgedessen eines plötzlichen Herztods. Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Erythromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

**Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel wird nicht empfohlen:**

**Halofantrin:** Fluconazol kann aufgrund einer hemmenden Wirkung auf CYP3A4 die Plasmakonzentration von Halofantrin erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Halofantrin besteht die Möglichkeit eines erhöhten Risikos von Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, *Torsades de pointes*) und infolgedessen eines plötzlichen Herztods. Diese Kombination sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Bei gleichzeitiger Anwendung ist Vorsicht geboten:**

**Amiodaron:** Die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol und Amiodaron könnte zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Amiodaron erforderlich ist, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei hohen Fluconazol-Dosen (800 mg).

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

**Der Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol**

**Rifampicin:** Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer Verringerung der Fluconazol-AUC um 25% und einer Verkürzung der Halbwertszeit von Fluconazol um 20%. Daher sollte bei

Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Rifampicin eine Erhöhung der Fluconazol-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Interaktionsstudien haben gezeigt, dass bei der gleichzeitigen Gabe von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung in Verbindung mit einer Knochenmarkstransplantation keine klinisch signifikante Beeinträchtigung der Resorption von Fluconazol eintritt.

**Hydrochlorothiazid:** In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, die Fluconazol erhielten, erhöhte die gleichzeitige Mehrfachgabe von Hydrochlorothiazid die Plasmakonzentration von Fluconazol um 40%. Ein Effekt dieser Größenordnung sollte keine Änderung des Fluconazol-Dosierungsschemas bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika erhalten, erforderlich machen.

**Der Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel:**

Fluconazol ist ein mäßiger Inhibitor des Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 2C9 und CYP3A4. Des Weiteren ist Fluconazol ein starker Inhibitor des Isoenzym CYP2C19. Neben den unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht bei gleichzeitiger Gabe mit Fluconazol ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 metabolisierten Verbindungen. Daher ist bei der Anwendung dieser Kombinationen Vorsicht geboten und Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit dauert die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4-5 Tage nach Beendigung der Fluconazol-Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

**Abrocitinib:** Fluconazol (Inhibitor von CYP2C19, 2C9, 3A4) erhöht die Exposition des therapeutisch wirksamen Abrocitinib-Anteils um 155%. Bei einer gleichzeitigen Gabe mit Fluconazol ist die Abrocitinib-Dosis gemäß den Anweisungen in der Fachinformation für Abrocitinib anzupassen.

**Alfentanil:** Während der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol (400 mg) und intravenösem Alfentanil (20 µg/kg) bei gesunden Probanden erhöhte sich die AUC<sub>10</sub> von Alfentanil, wahrscheinlich durch eine CYP3A4-Hemmung, um das 2-Fache. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Alfentanil notwendig.

**Amitriptylin, Nortriptylin:** Fluconazol verstärkt die Wirkung von Amitriptylin und Nortriptylin. Die Konzentrationen von 5-Nortriptylin und/oder S-Amitriptylin können zu Beginn einer Kombinationstherapie und nach einer Woche bestimmt werden. Falls erforderlich sollte die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin angepasst werden.

**Amphotericin B:** Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Amphotericin B hatte bei infizierten normalen und immunsupprimierten Mäusen die folgenden Wirkungen: eine geringe additive antimykotische Wirkung auf systemische Infektionen mit *C. albicans*, keine Wechselwirkungen bei intrakraniellen Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* und einen Antagonismus der beiden Arzneimittel bei systemischen Infektionen mit *Aspergillus fumigatus*. Die klinische Relevanz der in diesen Studien erzielten Ergebnisse ist unbekannt.

**Antikoagulantien:** Nach Markteinführung wurden, wie auch bei anderen Azol-Antimykotika, bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol und Warfarin Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturia und Meläna) berichtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombin-Zeit standen. Bei der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombin-Zeit, vermutlich aufgrund einer Hemmung der Warfarin-Metabolisierung durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulationsmittel vom Cumarin-Typ oder Indandione zusammen mit Fluconazol erhalten, sollte die Prothrombin-Zeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung des Antikoagulans erforderlich.

**Benzodiazepine (kurzwirksam), z. B. Midazolam, Triazolam:** Nach oraler Verabreichung von Midazolam bewirkte Fluconazol eine beträchtliche Erhöhung der Midazolam-Konzentrationen und der psychomotorischen Wirkungen. Die gleichzeitige orale 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 orale Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol wurde eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung von Triazolam beobachtet. Wenn bei mit Fluconazol behandelten Patienten eine gleichzeitige Therapie mit Benzodiazepin erforderlich ist, sollte eine Verringerung der Benzodiazepin-Dosis in Betracht gezogen werden und Patienten sollten entsprechend überwacht werden.

**Carbamazepin:** Fluconazol hemmt die Metabolisierung von Carbamazepin und es wurde eine Erhöhung der Carbamazepin-Serumkonzentration von 30% beobachtet. Dabei besteht das Risiko einer Carbamazepin-Toxizität. Abhängig von den gemessenen Konzentrationen / der Auswirkung kann eine Dosisanpassung von Carbamazepin erforderlich sein.

**Calciumkanalblocker:** Bestimmte Calciumkanalblocker (Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Verapamil und Felodipin) werden von CYP3A4 metabolisiert.

Fluconazol kann die systemische Belastung von Calciumkanalblockern erhöhen. Eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen wird empfohlen.

**Celecoxib:** Während der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol (200 mg täglich) und Celecoxib (200 mg) kam es zu einem Anstieg der  $C_{max}$  und AUC von Celecoxib von 68% bzw. 134%. Bei der kombinierten Verabreichung mit Fluconazol ist gegebenenfalls die Hälfte der Dosis von Celecoxib ausreichend.

**Cyclophosphamid:** Eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid und Fluconazol hat erhöhte Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen zur Folge. Die Kombination kann eingesetzt werden, wenn während der Einnahme die Risiken erhöhter Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen verstärkt berücksichtigt werden.

**Fentanyl:** Es wurde ein tödlicher Fall einer Fentanyl-Intoxikation aufgrund einer möglichen Fentanyl-Fluconazol-Wechselwirkung berichtet. Darüber hinaus wurde bei gesunden Probanden gezeigt, dass Fluconazol die Elimination von Fentanyl signifikant verzögert. Erhöhte Fentanyl-Konzentrationen können zu Atemdepression führen. Patienten sollten im Hinblick auf das mögliche Risiko einer Atemdepression engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Fentanyl erforderlich.

**HMG-CoA-Reduktase-Hemmer:** Bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, die über CYP3A4 (wie Atorvastatin und Simvastatin) oder CYP2C9, wie Fluvastatin (verringert den hepatischen Metabolismus des Statins) metabolisiert werden, ist das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse (dosisabhängig) erhöht. Falls eine Begleittherapie notwendig ist, sollte der Patient auf Symptome einer Myopathie und Rhabdomyolyse beobachtet und die Kreatinkinase überwacht werden. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer sollten abgesetzt werden, wenn eine deutliche Erhöhung der Kreatinkinase beobachtet wird oder eine Myopathie/Rhabdomyolyse festgestellt oder vermutet wird. Niedrigere Dosen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern können erforderlich sein, wie in den Verschreibungsinformationen für Statine angegeben.

**Ibrutinib:** Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z. B. Fluconazol, steigern die Ibrutinib Plasmakonzentrationen und können das Toxizitätsrisiko erhöhen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist für die Dauer der Anwendung des Inhibitors die Ibrutinib-Dosis auf 1-mal täglich 280 mg (zwei Kapseln) 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 zweimal täglich zu begrenzen.

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

**Ciclosporin:** Fluconazol bewirkt eine signifikante Erhöhung der Konzentration und AUC von Ciclosporin. Bei gleichzeitiger Behandlung mit 200 mg Fluconazol täglich und Ciclosporin (2,7 mg/kg/Tag) kam es zu einem 1,8-fachen Anstieg der Ciclosporin-AUC. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die Ciclosporin-Dosis abhängig von der Ciclosporin-Konzentration reduziert wird.

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

**Sirolimus:** Fluconazol erhöht vermutlich durch eine Hemmung der Metabolisierung von Sirolimus über CYP3A4 und P-Glykoprotein die Plasmakonzentrationen von Sirolimus. Diese Kombination kann eingesetzt werden, wenn die Dosis von Sirolimus abhängig von der Wirkung/gemessenen Konzentration angepasst wird.

**Tacrolimus:** Fluconazol kann durch Hemmung der intestinalen Tacrolimus-Metabolisierung über CYP3A4 die Serumkonzentrationen von oral verabreichtem Tacrolimus bis zu 5-fach erhöhen. Bei intravenöser Verabreichung von Tacrolimus wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Änderungen beobachtet. Erhöhte Tacrolimus-Spiegel wurden mit Nephrotoxizität assoziiert. Abhängig von der Tacrolimus-Konzentration sollte die Dosis von oral verabreichtem Tacrolimus reduziert werden.

**Losartan:** Fluconazol hemmt die Metabolisierung von Losartan in seinen aktiven Metaboliten (E-3174), der für den Großteil des Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonismus verantwortlich ist, der während der Behandlung mit Losartan stattfindet. Der Blutdruck der Patienten sollte kontinuierlich überwacht werden.

**Lurasidon:** Moderate Inhibitoren von CYP3A4 wie Fluconazol können die Lurasidon-Plasmakonzentrationen erhöhen. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, ist die Lurasidon-Dosis gemäß den Anweisungen in der Verschreibungsinformation von Lurasidon zu reduzieren.

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

**Nicht steroidale Antirheumatika:** Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Fluconazol waren die  $C_{max}$  und AUC von Flurbiprofen im Vergleich zur alleini-

gen Verabreichung von Flurbiprofen um 23% bzw. 81%, erhöht. Ebenso waren bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol und racemischem Ibuprofen (400 mg) die  $C_{max}$  und AUC des pharmakologisch aktiven Isomers [S-(+)-Ibuprofen] gegenüber der alleinigen Verabreichung von racemischem Ibuprofen um 15% bzw. 82% erhöht.

Obwohl dies nicht speziell untersucht wurde, kann Fluconazol die systemische Belastung anderer über CYP2C9 metabolisierten NSAR (z. B. Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac) erhöhen. Eine engmaschige Überwachung auf NSAR-bedingte Nebenwirkungen und Toxizitäten wird empfohlen. Eine Dosisanpassung der NSAR kann gegebenenfalls notwendig sein.

**Phenytoin:** Fluconazol hemmt die hepatische Metabolisierung von Phenytoin. Die gleichzeitige, wiederholte intravenöse Verabreichung von 200 mg Fluconazol und 250 mg Phenytoin bewirkte einen Anstieg der Phenytoin-AUC<sub>24</sub> um 75% und der  $C_{min}$  um 128%. Bei gemeinsamer Anwendung sollten die Serumkonzentrationen von Phenytoin überwacht werden, um eine Phenytoin-Toxizität zu vermeiden.

**Prednison:** Es gibt einen Fallbericht, dass es bei einem Patienten mit Leber-Transplantat, der mit Prednison behandelt wurde, nach Absetzen einer 3-monatigen Therapie mit Fluconazol zu einer akuten Nebennierenrinden-Insuffizienz kam. Das Absetzen von Fluconazol hat vermutlich zu einer erhöhten CYP3A4-Aktivität geführt, die den Metabolismus von Prednison verstärkte. Patienten unter Langzeittherapie mit Fluconazol und Prednison sollten nach Absetzen von Fluconazol sorgfältig auf eine Nebennierenrinden-Insuffizienz überwacht werden.

**Rifabutin:** Fluconazol erhöht die Serumkonzentration von Rifabutin, wodurch die AUC von Rifabutin um bis zu 80% erhöht wird. Es gibt Berichte von Uveitis bei Patienten, denen Fluconazol und Rifabutin gleichzeitig verabreicht wurde. Bei einer Kombinationstherapie sollten die Symptome einer Rifabutin-Toxizität in Erwägung gezogen werden.

**Saquinavir:** Aufgrund der 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%. Wechselwirkungen mit Saquinavir/Ritonavir wurden nicht untersucht und können eventuell ausgeprägter sein. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Saquinavir erforderlich.

**Sulfonylharnstoffe:** Es wurde gezeigt, dass Fluconazol bei gesunden Probanden die Serumhalbwertszeit von gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonylharnstoffen (z. B. Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid, Tolbutamid) verlängerte. Bei der gemeinsamen

Anwendung werden häufige Kontrollen des Blutzuckerspiegels und eine entsprechende Reduzierung der Sulfonylharnstoff-Dosis empfohlen.

**Theophyllin:** In einer placebokontrollierten Interaktionsstudie führte die Gabe von 200 mg Fluconazol über 14 Tage zu einer Verringerung der mittleren Plasma-Clearance von Theophyllin um 18%. Patienten, die hochdosiertes Theophyllin erhalten oder bei denen anderweitig ein erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität besteht, sollten während der Fluconazol-Behandlung auf Anzeichen einer Theophyllin-Toxizität überwacht werden. Wenn Zeichen einer Toxizität auftreten, sollte die Behandlung modifiziert werden.

**Tofacitinib:** Die Tofacitinib-Exposition erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit Arzneimitteln, die sowohl zu einer moderaten Hemmung von CYP3A4 als auch zu einer starken Hemmung von CYP2C19 führen (z. B. Fluconazol). Daher ist bei einer gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel eine Dosisreduktion für Tofacitinib auf 1-mal täglich 5 mg empfohlen.

**Tolvaptan:** Die Tolvaptan-Exposition erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Tolvaptan, einem CYP3A4-Substrat, mit Fluconazol, einem mäßigen CYP3A4-Inhibitor, signifikant (AUC um 200 %,  $C_{max}$  um 80 %). Dadurch kommt es zu einem signifikant erhöhten Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere für Diurese, Dehydratation und akutes Nierenversagen. Bei einer gleichzeitigen Anwendung sollte die Tolvaptan-Dosis, wie in der Fachinformation von Tolvaptan beschrieben, verringert werden und der Patient sollte regelmäßig auf Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tolvaptan überwacht werden.

**Vinca-Alkaloide:** Obwohl dies nicht untersucht wurde, kann Fluconazol die Plasmaspiegel der Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen und zu einer Neurotoxizität führen. Dies ist möglicherweise auf eine hemmende Wirkung auf CYP3A4 zurückzuführen.

**Vitamin A:** Laut eines Fallberichts kam es bei einem Patienten, der eine Kombinationstherapie mit All-trans-Retinsäure (eine Säureform von Vitamin A) und Fluconazol erhielt, zu ZNS-Nebenwirkungen in Form eines *Pseudotumor cerebri*, was sich nach Abbruch der Fluconazol-Behandlung zurückbildete. Diese Kombination kann angewendet werden, allerdings sollte das Auftreten unerwünschter ZNS-Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

**Voriconazol:** (CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer): Die gleichzeitige orale Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Std. an Tag 1, dann 200 mg alle 12 Std. über 2,5 Tage) und Fluconazol (400 mg an Tag 1, dann 200 mg alle 24 Std. über 4 Tage) an 8 gesunde männliche Probanden

führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung der Voriconazol  $C_{max}$  und  $AUC_T$  um 57% (90% KI: 20%, 107%) bzw. 79% (90% KI: 40%, 128%). Die Verringerung der Dosis und/oder der Häufigkeit der Verabreichung von Voriconazol und Fluconazol, die zur Vermeidung dieser Wirkung führen würde, wurde nicht ermittelt. Bei Verabreichung von Voriconazol im Anschluss an Fluconazol, wird eine Überwachung auf durch Voriconazol bedingte Nebenwirkungen empfohlen.

**Zidovudin:** Fluconazol bewirkt über eine Verringerung der oralen Zidovudin-Clearance um ca. 45% einen Anstieg der  $C_{max}$  und AUC von Zidovudin um 84% bzw. 74%. Ebenso wurde die Halbwertszeit von Zidovudin unter der Kombinationstherapie mit Fluconazol um ungefähr 128% verlängert. Patienten, die diese Kombination erhalten, sollten auf Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden. Gegebenenfalls sollte eine Dosisreduzierung von Zidovudin in Erwägung gezogen werden.

**Azithromycin:** Eine offene, randomisierte, dreiarmlige 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. Dabei kam es nicht zu signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Fluconazol und Azithromycin.

**Orale Kontrazeptiva:** Es wurden zwei Pharmakokinetik-Studien zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum und Mehrfachdosen von Fluconazol durchgeführt. In der Studie mit 50 mg Fluconazol kam es nicht zu maßgeblichen Auswirkungen auf die Hormonspiegel, während 200 mg pro Tag die AUCs von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40% bzw. 24% erhöhten. Somit ist es unwahrscheinlich, dass die Mehrfachgabe von Fluconazol in diesen Dosierungen einen Einfluss auf die Wirksamkeit des kombinierten oralen Kontrazeptivums hat.

**Ivacaftor (alleine oder in Kombination mit Arzneimitteln aus der gleichen therapeutischen Klasse):** Die gleichzeitige Gabe von Ivacaftor, einem CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Wirkungsverstärker, erhöht die Ivacaftorexposition 3-fach und Hydroxymethyl-Ivacaftor (M1)-Exposition 1,9-fach. Eine Verringerung der Ivacaftor-Dosis (allein oder in Kombination) ist gemäß den Anweisungen in der Fachinformation von Ivacaftor (allein oder in Kombination) erforderlich.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung sollte 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 Schwangerschaftstrimesters mit Fluconazol behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die während desselben Zeitraums nicht mit Fluconazol oder aber mit topischen Azolen behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bestehen könnte.

Daten von mehreren tausend schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit einer kumulativen Dosis von  $\leq 150$  mg Fluconazol behandelt wurden, zeigten keinen Anstieg des Gesamtrisikos für Fehlbildungen beim Fötus. In einer groß angelegten Kohorten-Beobachtungsstudie wurde eine Exposition gegenüber oralem Fluconazol im 1. Trimenon mit einem leicht erhöhten Risiko für muskuloskeletale Fehlbildungen in Verbindung gebracht, entsprechend etwa 1 zusätzlichen Fall pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis  $\leq 450$  mg behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die topisch applizierte Azole erhielten, sowie entsprechend etwa 4 zusätzlichen Fällen pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis über 450 mg behandelt wurden. Das adjustierte relative Risiko lag bei 1,29 (95% KI: 1,05 bis 1,58) für 150 mg oral appliziertes Fluconazol und bei 1,98 (95% KI: 1,23 bis 3,17) für Dosen über 450 mg Fluconazol.

Verfügbare epidemiologische Studien zu kardialen Fehlbildungen bei Anwendung von Fluconazol während der Schwangerschaft liefern inkonsistente Ergebnisse. Eine Metaanalyse von 5 Beobachtungsstudien, an denen mehrere Tausend Schwangere teilnahmen, die im ersten Trimenon Fluconazol erhalten hatten, ergab jedoch ein 1,8- bis 2-fach erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen im Vergleich zu keiner Anwendung von Fluconazol und/oder der Anwendung von topischen Azolen.

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

von Fluconazol und dem Auftreten dieser Fehlbildungen ist ungewiss.

Während der Schwangerschaft sollte Fluconazol in Standarddosierungen und als Kurzzeittherapie nicht angewendet werden, sofern es nicht eindeutig erforderlich ist.

Hochdosiertes Fluconazol und/oder eine langfristige Behandlung sollten während der Schwangerschaft nicht 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 einer Dosis von 150 mg Fluconazol kann das Stillen fortgesetzt werden. Nach wiederholter Anwendung oder hohen Fluconazol-Dosen wird Stillen nicht empfohlen. Der Nutzen des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit sollte 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 männlicher oder weiblicher 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 Accord auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es während der Anwendung von Fluconazol Accord zu Schwindel- oder Krampfanfällen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8) und dass Sie sich beim Auftreten solcher Beschwerden nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen dürfen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

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

Die am häufigsten ( $\geq 1/10$ ) berichteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut und Hautausschlag.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während einer Behandlung mit Fluconazol mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet und berichtet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 5

Tabelle 5

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen von Blut und Lymphsystem		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie	
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelanfälle, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor	
Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths		Vertigo		
Herzerkrankungen			Torsade de Pointes (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	
Magen-Darm-Erkrankungen	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Durchfall, Übelkeit	Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen, trockener Mund		
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Alaninaminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Aspartataminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), erhöhtes Bilirubin (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellenschädigung (siehe Abschnitt 4.4)	

<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	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 exanthematische Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsödem, Alopezie	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Myalgie		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Erschöpfung, Unwohlsein, Asthenie, Fieber		

\* (einschließlich fixes Arzneiexanthem)

Kinder und Jugendliche:

Die Art und Häufigkeit der in pädiatrischen klinischen Studien erfassten Nebenwirkungen und abnormen Laborwerten sind, mit Ausnahme der Indikation Genital-Candidose, mit den bei Erwachsenen beobachteten 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es gibt Berichte von Fluconazol-Überdosierungen. Gleichzeitig wurde über Halluzinationen und paranoides Verhalten berichtet.

Im Fall einer Überdosierung kann eine symptomatische Behandlung (falls erforderlich mit unterstützenden Maßnahmen und Magenspülung) ausreichend sein.

Fluconazol wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden; eine forcierte Diurese würde die Eliminationsrate wahrscheinlich erhöhen. Eine dreistündige Hämodialyse reduziert die Plasmaspiegel um etwa 50%.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol- und Tetrazolderivate, ATC-Code: J02AC01.

Wirkmechanismus

Fluconazol ist eine antimykotische Triazol-Substanz. Sein primärer Wirkmechanismus ist die Hemmung der Cytochrom-P-450-vermittelten 14-alpha-Lanosterol-Demethylierung bei Pilzen, die ein notwendiger Schritt in der Ergosterol-Biosynthese von Pilzen ist. Die Akkumulation von 14-alpha-Methyl-Sterolen korreliert mit dem nachfolgenden Verlust von Ergosterol in der Zellmembran der Pilze und kann möglicherweise für die antimykotische Wirkung von Fluconazol verantwortlich sein. Es wurde gezeigt, dass Fluconazol bei Cytochrom-P-450-Enzymen von Pilzen selektiver ist als bei verschiedenen Cytochrom-P-450-Enzymsystemen von Säugtieren.

Die Gabe von 50 mg Fluconazol pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen zeigte keinen Einfluss auf die Testosteron-Plasmakonzentrationen bei Männern oder die Steroidkonzentration bei Frauen im gebärfähigen Alter. 200 mg bis 400 mg Fluconazol pro Tag hat bei gesunden männlichen Probanden keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die endogenen Steroidspiegel oder eine ACTH-stimulierende Reaktion. Interaktionsstudien mit Antipyryn weisen darauf hin, dass die einmalige oder wiederholte Gabe von 50 mg Fluconazol dessen Metabolisierung nicht beeinflusst.

In-vitro-Empfindlichkeit

Fluconazol zeigt *in vitro* antimykotische Wirkung gegen klinisch geläufige *Candida*-Arten (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol, während *C. krusei* und *C. auris* gegen Fluconazol resistent sind.

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

Des Weiteren ist Fluconazol *in vitro*, wirksam gegen *Cryptococcus neo-*

*formans* und *Cryptococcus gattii* sowie die endemischen Schimmelpilze *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* und *Paracoccidioides brasiliensis*

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In tierexperimentellen Studien zeigte sich aufgrund von *Candida spp.* eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit gegen experimentelle Mykosen. In klinischen Studien gibt es eine nahezu lineare Beziehung im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Dosis von Fluconazol. Zudem besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in geringerem Ausmaß bei Candidämien. Ebenso ist eine Heilung bei Infektionen, die durch Stämme mit einer höheren MHK für Fluconazol verursacht werden, weniger wahrscheinlich.

Resistenzmechanismen

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

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

Es gibt Berichte über Superinfektionen mit anderen *Candida*-Arten als *C. albicans*, die oft eine von Natur aus verminderte Empfindlichkeit (*C. glabrata*) oder Resistenz (z. B. *C. krusei*, *C. auris*) gegenüber Fluconazol aufweisen.

Solche Infektionen können eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen. Bei einigen intrinsisch resistenten (*C. krusei*) oder neu auftretenden (*C. auris*) *Candida*-Spezies wurden die Resistenzmechanismen noch nicht abschließend geklärt.

#### Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung

Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Fluconazol festgelegt und sind hier aufgeführt:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

#### Resorption

Fluconazol wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die Plasmaspiegel (sowie die systemische Bioverfügbarkeit) betragen mehr als 90% der Werte nach intravenöser Verabreichung. Die orale Resorption wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden im nüchternen Zustand zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach Einnahme der Dosis erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind proportional zur Dosis. Nach mehrfacher einmal täglicher Dosierung werden nach 4-5 Tagen Steady-State-Konzentrationen von 90% erreicht. Bei Gabe einer Aufdosierungsdosis (an Tag 1) vom zweifachen der üblichen Tagesdosis können an Tag 2 Plasmaspiegel von etwa 90% der Steady-State-Konzentrationen erreicht werden.

#### Verteilung

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

Fluconazol erzielt eine gute Penetration in allen untersuchten Körperflüssigkeiten. Die Fluconazol-Konzentrationen im Speichel und Sputum sind mit den Plasmakonzentrationen vergleichbar. Bei Patienten mit einer durch Pilze verursachten Meningitis entsprechen die Fluconazol-Spiegel im Liquor cerebrospinalis ungefähr 80% der entsprechenden Plasmakonzentrationen.

Im Stratum corneum, der Epidermis/Dermis und im ekkrinen Schweiß werden hohe, über dem Serumspiegel

liegende, Fluconazol-Konzentrationen in der Haut erreicht. Fluconazol akkumuliert im Stratum corneum. Bei einer Dosis von 50 mg einmal täglich betrug die Fluconazol-Konzentration nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Abbruch der Behandlung noch immer 5,8 µg/g. Bei einer Dosierung von einmal wöchentlich 150 mg betrug die Konzentration von Fluconazol im Stratum corneum am 7. Tag 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Dosis noch 7,1 µg/g.

Bei einer Dosis von 150 mg einmal wöchentlich betrug die Fluconazol-Konzentration in gesunden Nägeln nach 4 Monaten 4,05 µg/g und 1,8 µg/g in erkrankten Nägeln. 6 Monate nach Beendigung der Therapie war Fluconazol in Nagelproben noch messbar.

#### Biotransformation

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

#### Elimination

Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Fluconazol wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, wobei etwa 80% der verabreichten Dosis im Urin als unverändertes Arzneimittel erscheint. Die Fluconazol-Clearance ist proportional zur Kreatinin-Clearance. Es gibt keinen Hinweis auf zirkulierende Metaboliten.

Die lange Plasma-Eliminationshalbwertszeit ist die Grundlage für die Einzeldosistherapie bei Vaginalcandidose und die einmal tägliche bzw. einmal wöchentliche Dosierung bei anderen Indikationen.

#### Pharmakokinetik bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, (GFR < 20 ml/min) erhöhte sich die Halbwertszeit von 30 auf 98 Stunden. Infolgedessen ist eine Dosisreduzierung erforderlich. Fluconazol wird durch Hämodialyse und in geringerem Ausmaß durch Peritonealdialyse eliminiert. Während einer 3-stündigen Hämodialyse wird etwa 50% Fluconazol 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

Pharmakokinetische Daten wurden bei 113 Kindern und Jugendlichen von 5 Studien untersucht - zwei Studien mit Einmalgabe, zwei Studien mit Mehrfachgabe und eine Studie mit Frühgeborenen. Aufgrund von Änderungen in der Formulierung während der Studie konnten die Daten von einer Studie nicht interpretiert werden. Zusätzliche Daten aus einer ‚Compassionate-Use-Studie‘ stehen zur Verfügung.

Nach Verabreichung von 2-8 mg/kg Fluconazol an Kinder im Alter zwischen 9 Monaten und 15 Jahren wurde eine AUC von etwa 38 µg x h/ml je 1 mg/kg Dosisinheit festgestellt. Die durchschnittliche Plasma-Eliminationshalbwertszeit von Fluconazol variierte zwischen 15 und 18 Stunden und das Verteilungsvolumen nach Mehrfachgabe betrug etwa 880 ml/kg. Nach Einmalgabe wurde eine höhere Fluconazol-Plasmaeliminationshalbwertszeit von ungefähr 24 Stunden festgestellt. Dies ist vergleichbar mit der Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 3 mg/kg an Kinder im Alter von 11 Tagen bis 11 Monaten. Das Verteilungsvolumen betrug in dieser Altersgruppe etwa 950 ml/kg.

Die Erfahrungen mit Fluconazol bei Neugeborenen beschränken sich auf pharmakokinetische Studien bei Frühgeborenen. Bei 12 Frühgeborenen, die im Durchschnitt um die 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, betrug das Durchschnittsalter bei der ersten Dosis 24 Stunden (Bereich 9-36 Stunden) und das mittlere Geburtsgewicht 0,9 kg (Bereich 0,75-1,10 kg). Sieben Patienten beendeten die Studie, bei der maximal fünf intravenöse Infusionen von 6 mg/kg Fluconazol alle 72 Stunden verabreicht wurden.

Die durchschnittliche Halbwertszeit (Stunden) betrug 74 (Bereich 44-185) an Tag 1, was sich im Laufe der Zeit auf einen Durchschnittswert von 53 (Bereich 30-131) an Tag 7 und 47 (Bereich 27-68) an Tag 13 reduzierte. Die Fläche unter der Kurve (Mikrogramm x h/ml) betrug 271 (Bereich 173-385) an Tag 1, erhöhte sich auf einen Durchschnittswert von 490 (Bereich 292-734) an Tag 7 und verringerte sich auf durchschnittlich 360 (Bereich 167-566) an Tag 13. Das Verteilungsvolumen (ml/kg) betrug

1183 (Bereich 1070-1470) an Tag 1 und erhöhte sich im Laufe der Zeit auf einen Durchschnittswert von 1184 (Bereich 510-2130) an Tag 7 sowie 1328 (Bereich 1040-1680) an Tag 13.

#### Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Es wurde eine Pharmakokinetik-Studie mit 22 Probanden im Alter von 65 Jahren oder älter durchgeführt, die orale Einzeldosen von 50 mg Fluconazol erhielten. Zehn dieser Patienten erhielten gleichzeitig Diuretika. Die  $C_{max}$  betrug  $1,54 \mu\text{g/ml}$  und wurde 1,3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Parameterwerte sind höher als die analogen Werte, die bei gesunden jungen männlichen Probanden berichtet wurden. Durch die gleichzeitige Anwendung von Diuretika kam es zu keiner signifikanten Änderung von AUC oder  $C_{max}$ .

Des Weiteren war die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Anteil des Arzneimittels, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0-24 Std., 22%) und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen im Allgemeinen niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der bei dieser Gruppe charakteristischen reduzierten Nierenfunktion verbunden zu sein.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auswirkungen in präklinischen Studien wurden nur unter Expositionen beobachtet, die als ausreichend über der Exposition beim Menschen liegend erachtet wurden, was auf geringe Bedeutung für die klinische Anwendung hinweist.

#### Karzinogenes Potenzial

Bei Mäusen und Ratten, die über 24 Monate mit oralen Dosen von 2,5, 5, oder 10 mg/kg/Tag (etwa dem 2-7 - Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen) behandelt wurden, zeigte Fluconazol keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potenzial. Bei männlichen Ratten unter Behandlung mit 5 und 10 mg/kg/Tag kam es zu einem vermehrten Auftreten hepatozellulärer Adenome.

#### Mutagenes Potenzial

Fluconazol war mit oder ohne metabolische Aktivierung in Mutagenitätstests an 4 Stämmen von Salmonella Typhimurium und im Maus-Lymphom-Test (Zelllinie L5178Y) negativ. Zytogenetische Studien in vivo (murine Knochenmarkzellen nach oraler Verabreichung von Fluconazol) und in vitro (Humanlymphozyten bei einer Fluconazol Exposition von  $1.000 \mu\text{g/ml}$ ) zeigten keinen Hinweis auf Chromosomenmutationen.

#### Reproduktionstoxizität

Fluconazol hatte keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher 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.

Bei Dosen von 5 oder 10 mg/kg zeigten sich keine Auswirkungen auf die Feten; bei Dosierungen von 25 und 50 mg/kg und höher wurden bei den Feten eine Zunahme anatomischer Varianten (überzählige Rippen, Erweiterung des Nierenbeckens) und verzögerte Ossifikation beobachtet. Bei Dosierungen im Bereich von 80 mg/kg bis 320 mg/kg war die embryonale Letalität bei Ratten erhöht und fetale Missbildungen umfassten verkrümmte („wellenförmige“) Rippen, Gaumenspalten und abnormale kraniofaziale Ossifikation. Bei der oralen Gabe von 20 mg/kg war der Beginn des Geburtsvorgangs geringfügig verzögert und bei der intravenösen Verabreichung von 20 mg/kg und 40 mg/kg wurden bei einigen Muttertieren eine Dystokie und ein verlängerter Geburtsvorgang festgestellt. Die Störungen des Geburtsvorgangs unter diesen Dosierungen reflektierten sich in einer leicht erhöhten Zahl von Totgeburten und einer verminderten neonatalen Überlebensrate. Diese Auswirkungen auf den Geburtsvorgang sind konsistent mit der für diese Spezies spezifischen östrogensenkenden Eigenschaft von hochdosiertem Fluconazol. Eine solche hormonale Veränderung wurde bei Frauen unter Behandlung mit Fluconazol nicht beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Natriumdodecylsulfat  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Kapselhülle:

50 mg  
Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Indigocarmin (E132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

100 mg, 150 mg:

Gelatine  
Titandioxid (E171)  
Patentblau V (E131)

200 mg:

Gelatine  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fluconazol Accord 50 mg Hartkapseln ist in PVC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgröße: 7, 14, 20, 28, 50 und 100 Hartkapseln

Fluconazol Accord 100 mg Hartkapseln ist in PVC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgröße: 7, 10, 20, 28, 50, 60 und 100 Hartkapseln

Fluconazol Accord 150 mg Hartkapseln ist in PVC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgröße: 1, 2, 4, 6 und 10 Hartkapseln

Fluconazol Accord 200 mg Hartkapseln ist in PVC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt.

Packungsgröße: 7, 14, 20, 28, 50 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

84490.00.00  
84491.00.00  
84492.00.00  
84493.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Januar 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. September 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

11/2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig