

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol axcount 50 mg, Hartkapsel
Fluconazol axcount 100 mg, Hartkapsel
Fluconazol axcount 150 mg, Hartkapsel
Fluconazol axcount 200 mg, Hartkapsel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Fluconazol

Fluconazol axcount 50 mg:

1 Hartkapsel enthält 50 mg Fluconazol

Fluconazol axcount 100 mg:

1 Hartkapsel enthält 100 mg Fluconazol

Fluconazol axcount 150 mg:

1 Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol

Fluconazol axcount 200 mg:

1 Hartkapsel enthält 200 mg Fluconazol

Sonstige Bestandteile:

Lactose Monohydrat, Gelborange S.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Mykosen, die durch Hefepilze (*Candida* und Kryptokokken) hervorgerufen werden, insbesondere:

- a)** Systemcandidosen einschließlich Candidämie, Candidurie, disseminierte und andere invasive, insbesondere bei Risikopatienten potentiell lebensbedrohliche *Candida*-Infektionen, wie z. B. Infektionen des Peritoneums, der Lunge und des Harntraktes. Fluconazol axcount kann angewendet werden bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen, bei Patienten auf Intensivstationen, unter zytostatischer oder immunsuppressiver Therapie.
- b)** Candidosen oberflächlicher Schleimhäute wie
- rezidivierende oropharyngeale und ösophageale Candidosen,
 - chronisch-atrophische orale Candidosen (Mundhöhlenkrankungen bei Zahnprothesenträgern, bei denen zahnhygienische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen),
 - nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen (Schleimhaut der oberen Luftwege)
- c)** Kryptokokken-Meningitis. Es können auch abwehrgeschwächte Patienten (z. B. bei AIDS oder nach Organtransplantationen) behandelt werden. Fluconazol axcount ist auch als Behandlungsversuch zur Vorbeugung der Kryptokokken-Meningitis (Rezidivprophylaxe) bei AIDS-Patienten angezeigt.
- d)** Ein zeitlich begrenzter Behandlungsversuch zur Vorbeugung von Candidosen bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen während der Chemo- oder Strahlentherapie und bei abwehrgeschwächten Patienten (z. B. bei

AIDS oder Chemotherapie) ist angezeigt.

- e)** Behandlung von Pilzkrankungen (Mykosen) der Haut, nur wenn eine äußerliche Anwendung aufgrund lokaler Besonderheiten (Ausdehnung, Lokalisation, soziale Situation) nicht durchführbar ist, beispielsweise bei
- Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea unguium (Onychomykose),
 - Pityriasis versicolor (Kleienpilzflechte) und
 - als Behandlungsversuch bei Tinea pedis.

Fluconazol axcount 150 mg

- f)** Vaginale Candidosen, die auf eine lokale Therapie nicht ansprechen.

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

Hinweis:

Die hier angegebenen Indikationen gelten nicht einheitlich für alle unter Ziffer 1 aufgeführten Arzneimittel. Die jeweilige Zuordnung der Indikationen zu den einzelnen Arzneimitteln ist bitte der entsprechenden Gliederung unter Abschnitt 4.2 dieser Fachinformation zu entnehmen.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung von Fluconazol axcount wird durch Art und Schwere der Infektion, durch die Empfindlichkeit des/der verursachenden Erreger(s) sowie durch Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion des Patienten bestimmt. Die Behandlung kann abhängig vom Krankheitszustand oral oder parenteral eingeleitet werden. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem Schweregrad und nach dem klinischen Verlauf der Erkrankung.

Für die Therapie stehen orale Darreichungsformen und Infusionslösungen zur Verfügung. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung oder umgekehrt ist eine Änderung der täglichen Dosierung nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Sie können vor oder mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

a) Systemcandidosen

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg/200 mg

Therapiebeginn normalerweise mit 400 mg Fluconazol einmal täglich am 1. Behandlungstag, anschließend Fortführung der Therapie mit 200 mg Fluconazol einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 400 mg Fluconazol einmal täglich über die gesamte Dauer der Behandlung erhöht werden.

Bei invasiven, damit potentiell lebensbedrohlichen Mykosen durch *Candida*-Spezies kann, insbesondere bei Risikopatienten, eine Dosierung von 800 mg Fluconazol einmal täglich angezeigt sein.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der klinischen Wirksamkeit und kann unter Kontrolle der Laborwerte (s. 4.8 Nebenwirkungen) von mindestens 10 Tagen bis zu

etwa 3 Monaten reichen. Es wird empfohlen, die Therapie so lange fortzusetzen, bis die Laboruntersuchungen eine bislang noch vorhandene nachweisbare Pilzinfektion ausschließen. Eine ungenügende Behandlungsdauer kann zu einem Rezidiv der Infektion führen.

Candidurie

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren Krankheitsverläufen kann die Dosis bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

Die Dauer der Anwendung beträgt 14 bis 30 Tage.

b) Candidosen oberflächlicher Schleimhäute

Rezidivierende oropharyngeale Candidose:

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren, insbesondere rezidivierenden Krankheitsverläufen kann bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

Die Dauer der Anwendung beträgt 7 bis 14 Tage.

Rezidivierende ösophageale Candidose:

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren, insbesondere rezidivierenden Krankheitsverläufen kann bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

Die Dauer der Anwendung beträgt 14 bis 30 Tage.

Chronisch-atrophische Candidose bei Zahnprothesenträgern:

Fluconazol axcount 50 mg

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Zusätzlich sollten Zahnhygiene und lokal desinfizierende Maßnahmen durchgeführt werden.

Die Dauer der Anwendung beträgt 14 Tage.

Nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen:

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren Krankheitsverläufen der Candidosen kann die Dosis bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

Die Dauer der Anwendung beträgt 14 bis 30 Tage.

c) Kryptokokken-Meningitis

Therapie der Kryptokokken-Meningitis

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg/200 mg

Therapiebeginn normalerweise mit 400 mg Fluconazol einmal täglich am 1. Behandlungstag, anschließend Fortführung der Therapie mit 200 mg Fluconazol einmal täglich. Bei Bedarf sollte die Dosis auf 400 mg Fluconazol einmal täglich über die gesamte Dauer der Behandlung erhöht werden.

Bei invasiven, damit potentiell lebensbedrohlichen Mykosen durch *Cryptococcus neoformans* kann, insbesondere bei Risikopatienten, eine Dosierung von 800 mg Fluconazol einmal täglich angezeigt sein.

Die Dauer der Anwendung beträgt im Allgemeinen 6 bis 8 Wochen.

Prophylaxe der Kryptokokken-Meningitis

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg

Nach Beendigung der Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis bei AIDS-Patienten (siehe oben) sollte ein Behandlungsversuch zur Vorbeugung (Rezidivprophylaxe) unter Kontrolle der Laborwerte (s. 4.8 Nebenwirkungen) mit einer einmal täglichen Dosis von mindestens 100 mg Fluconazol durchgeführt werden. Die Dauer der Rezidivprophylaxe bei AIDS-Patienten sollte sorgfältig erwogen werden wegen des Risikos einer Fluconazolresistenz.

Bisherige Erfahrungen resultieren aus Behandlungszeiträumen bis zu 25 Monaten.

d) Zeitlich begrenzter Behandlungsversuch zur Vorbeugung von Candidosen

Bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen während der Chemo- oder Strahlentherapie und bei abwehrgeschwächten Patienten (z. B. bei AIDS oder Chemotherapie).

Fluconazol axcount 50 mg/100 mg/200 mg

1. Einmal täglich 50 mg Fluconazol zur Vorbeugung von Candidosen bei immunsupprimierten Patienten über höchstens 1 Monat unter Kontrolle der Laborwerte (s. 4.8 Nebenwirkungen).

2. Bei Patienten während einer zytotoxischen Chemo- oder Strahlentherapie, wenn z. B. aufgrund einer eintretenden verstärkten oder verlängerten Neutropeniephase eine systemische Candidose zu erwarten ist, empfiehlt sich die einmal tägliche Gabe von 400 mg Fluconazol. Die Gabe von Fluconazol sollte 2 bis 3 Tage vor der zu erwartenden Neutropenie begonnen und noch weitere 7 Tage ab dem Zeitpunkt fortgesetzt werden, an dem die Neutrophilenzahl auf über 1000 Zellen pro mm³ ansteigt.

Bei Patienten mit malignen Erkrankungen sollte während der Dauer der Behandlung mit Chemotherapie oder Strahlentherapie eine Hefeprophylaxe durchgeführt werden.

e) Behandlung von Pilzkrankungen (Mykosen) der Haut, nur wenn eine äußerliche Anwendung aufgrund lokaler Besonderheiten nicht durchführbar ist.

Tinea corporis, Tinea cruris, Pityriasis versicolor

Fluconazol axcount 50 mg

Einmal täglich 50 mg Fluconazol.

Die Dauer der Anwendung beträgt 2 bis 7 Wochen.

Tinea unguium (Onychomykose)

Fluconazol axcount 50 mg

Einmal wöchentlich 150 mg oder 300 mg Fluconazol.

Die Therapiedauer ist für den Therapieerfolg entscheidend. Sie hat einen signifikanten Effekt auf die Heilungsrate, weniger die jeweils gewählte Dosierung (150 oder 300 mg Fluconazol pro Woche).

Fingernägel:

Die Dauer der Behandlung beträgt 6 bis 9 Monate, wobei nach der bisherigen klinischen Erfahrung eine Behandlungsdauer von 9 Monaten erfolgreicher sein kann.

Fußnägel:

Die Dauer der Behandlung beträgt 9 bis 12 Monate, wobei die längere Behandlungsdauer erfolgreicher sein kann.

Hinweis

Gelegentlich können Nägel nach erfolgreicher Behandlung bleibend deformiert sein; dies ist jedoch durch die Erkrankung und nicht durch den Wirkstoff Fluconazol bedingt.

Behandlungsversuch bei Tinea pedis

Fluconazol axcount 50 mg

Einmal täglich 50mg Fluconazol.

Die Dauer der Anwendung beträgt nicht unter 6 Wochen.

f) Vaginale Candidosen

Fluconazol axcount 150 mg

Soweit nicht anders verordnet, wird 150 mg Fluconazol als Einmaldosis eingenommen. Fluconazol wird überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Da es sich um eine Einmaldosis-Therapie handelt, ist eine Anpassung entsprechend dem Grad der Nierenfunktionsstörung nicht notwendig.

Die Anwendung von Fluconazol axcount 150 mg ist in der Regel auf eine Einmaldosis beschränkt.

Anwendung bei älteren Patienten

Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion erhalten die normale Erwachsenenendosis.

Anwendung bei Kindern

Wie bei Erwachsenen mit ähnlichen Infektionen, hängt die Dauer der Behandlung vom klinischen und mykologischen Ansprechen ab.

Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Dosierung bei „Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion“.

Kinder über 4 Wochen:

Die empfohlene Fluconazol-Dosis beträgt bei Candidosen der Schleimhäute 3 mg/kg Körpergewicht täglich. Eine Initialdosis von 6 mg/kg Körpergewicht kann am ersten Tag eingesetzt werden, um rascher Steady-State-Level zu erreichen.

Zur Behandlung von Systemcandidosen und Kryptokokken-Infektion beträgt die empfohlene Dosis 6–12 mg/kg Körpergewicht täglich in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung.

Eine Maximaldosis von 400 mg täglich darf bei Kindern nicht überschritten werden.

Kinder von 4 Wochen und jünger:

Neugeborene scheiden Fluconazol nur langsam aus. In den ersten zwei Lebenswochen gilt die gleiche Dosis in mg/kg Körpergewicht wie bei älteren Kindern, jedoch sollte diese alle 72 Stunden gegeben werden. Während der 3. und 4. Lebenswoche sollte die gleiche Dosis alle 48 Stunden gegeben werden. Es liegen nur wenige Daten zur Pharmakokinetik vor, die diese Anwendung bei Neugeborenen unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

Eine Maximaldosis von 12 mg/kg Körpergewicht alle 72 Stunden darf bei Kindern in den ersten Lebenswochen nicht überschritten werden. Bei Kindern zwischen 3 und 4 Wo-

chen dürfen 12 mg/kg Körpergewicht alle 48 Stunden nicht überschritten werden.

Die Pharmakokinetik von Fluconazol bei Kindern mit Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht.

Die Kapseln sind ungeeignet für Kinder, die noch keine oralen Arzneimittel schlucken können.

Außerdem kann die erforderliche Dosis in mg/kg (s. o.) mit Kapseln oftmals nicht erreicht werden.

Aufgrund geringer Erfahrungen sollte Fluconazol axcount 150 mg bei Kindern unter 16 Jahren nur angewendet werden, wenn keine anderen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Patienten (Kinder und Erwachsene) mit eingeschränkter Nierenfunktion

Fluconazol wird überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) sollten bei mehreren Fluconazol axcount-Gaben eine Anfangsdosierung zwischen 50 mg/die und 400 mg/die am 1. und 2. Behandlungstag erhalten. Danach sollten die Dosierungsintervalle oder die tägliche Dosis für die jeweilige Indikation entsprechend der Kreatinin-Clearance folgendermaßen angepasst werden:

| Kreatinin-Clearance (ml/min) | Dosierungsintervall tägliche Dosis |
|------------------------------|--|
| > 50 | 24 Stunden (Normaldosierung) |
| 11 – 50 | 48 Stunden oder die halbe normale tägliche Dosis |
| Dialysepatienten | eine Dosis nach jeder Dialyse |

Die Kreatinin-Clearance wird wie folgt berechnet:

Männer:

$$\frac{\text{Körpergewicht in Kg} \times (140 - \text{Lebensalter in Jahren})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/100 ml)}}$$

Frauen: 0,85 x obiger Wert

4.3 Gegenanzeigen

Fluconazol darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Fluconazol, verwandten Azolen, Gelborange S oder einem der sonstigen Bestandteile angewendet werden.

Fluconazol darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die zum einen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen und zum anderen über CYP3A4 metabolisiert werden wie Cisaprid, Astemizol, Terfenadin, Pimozid und Chinidin (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einigen Patienten, besonders solchen mit schweren Grunderkrankungen wie AIDS und malignen Erkrankungen, wurden während der Behandlung mit Fluconazol axcount Veränderungen der Leber- und Nierenwerte sowie des Blutbildes wie z. B. Leukozytopenie und Thrombozytopenie be-

obachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren.

Leberunverträglichkeit:

In Einzelfällen ging der Einsatz von Fluconazol mit schwerer Leberunverträglichkeit (Hepatotoxizität) einschließlich tödlichen Ausgang einher. Dies betraf insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Ein Zusammenhang mit der Tagesdosis, Therapiedauer sowie Alter und Geschlecht der Patienten ließ sich nicht herstellen. Nach Absetzen von Fluconazol waren die Leberunverträglichkeitssymptome in der Regel reversibel.

Bis zum Vorliegen umfangreicherer Erfahrungen sollte Fluconazol bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur unter geeigneten Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden.

Kontrolle der Leberfunktionsparameter:

Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte unter Fluconazol-Therapie sollten zur Vermeidung schwererer Leberschädigungen sorgfältig überwacht werden. Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald klinische Symptome auftreten, die auf eine Leberschädigung hinweisen.

Während der Behandlung mit Fluconazol wurde über Torsades de pointes berichtet. Fluconazol muss daher bei Patienten mit kongenitaler oder dokumentierter erworbener QT-Verlängerung, Elektrolytstörung, insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie, sowie bei Patienten mit klinisch relevanter Bradykardie, kardialen Arrhythmien oder schwerer Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden. Eine Elektrolytstörung muss vor Behandlungsbeginn ausgeglichen und die Elektrolyte während der Behandlung beobachtet werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine QT-Verlängerung, wie etwa Arrhythmien der Klassen IA und III, verursachen können, notwendig ist, muss der Patient engmaschig beobachtet und regelmäßige EKG-Kontrollen durchgeführt werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

Hautreaktionen:

Selten haben Patienten während der Behandlung mit Fluconazol exfoliative Hautreaktionen, wie das Stevens-Johnson-Syndrom und eine toxische epidermale Nekrolyse entwickelt. Wenn sich bei einem Patienten mit einer Candidose der oberflächlichen Schleimhäute ein Hautausschlag entwickelt, sollte die Therapie mit Fluconazol axcount abgesetzt werden. AIDS-Patienten neigen bei Verabreichung vieler Arzneimittel zur Entwicklung von schweren Hautreaktionen. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen, die einen Hautausschlag entwickeln, sollten sorgfältig beobachtet und Fluconazol axcount sollte abgesetzt werden, sobald Blasen entstehen oder sich ein Erythema multiforme entwickelt (s. auch Abschnitt 4.8).

Terfenadin:

Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosierungen unter 400 mg/die und Terfenadin erhalten, müssen engmaschig überwacht werden (s. Abschnitt 4.5).

Lactose-Unverträglichkeit

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluconazol axcount 50 mg nicht einnehmen.

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

Es wurde gezeigt, dass bei therapeutischen Dosen Halofantrin das QT_c verlängert und ein CYP3A4-Substrat ist. Eine gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Dosis von Fluconazol muss reduziert werden, wenn die Kreatinin-Clearance weniger als 50 ml/min beträgt (siehe Abschnitt 4.2).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die folgenden Wechselwirkungen treffen im Wesentlichen auf die mehrmalige Gabe von Fluconazol zu. Ob diese auch unter Behandlung der vaginalen Candidosen mit Fluconazol axcount 150 mg in der vorgesehenen Einmaldosierung von 150 mg auftreten können, ist derzeit nicht vollständig geklärt.

Die folgenden Kombinationen sind kontraindiziert:

Cisaprid (CYP3A4-Substrat):

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurden kardiale Nebenwirkungen einschließlich Torsades de pointes berichtet. Gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Cisaprid ist kontraindiziert.

Terfenadin (CYP3A4-Substrate bei einer Fluconazoldosis von 400 mg oder mehr):

Da bei Patienten, die gleichzeitig Azol-Antimykotika und Terfenadin erhielten, nach Verlängerung des QTc-Intervalls schwere Herzrhythmusstörungen 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 täglich zeigte, dass 400 mg Fluconazol oder mehr am Tag bei gleichzeitiger Einnahme signifikant den Plasmaspiegel von Terfenadin erhöhten. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Terfenadin ist kontraindiziert.

Hohe Dosen von Astemizol

fürten zu verlängertem QT-Intervall und schweren ventrikulären Arrhythmien, Torsades de pointes und Herzstillstand. Die gleichzeitige Anwendung von Astemizol und Fluconazol ist wegen der möglichen Gefahr ernster, potenziell tödlicher kardialer Wirkungen kontraindiziert.

Arzneimittel, die den Metabolismus von Fluconazol beeinflussen:

Hydrochlorothiazid:

In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden, die gleichzeitig Fluconazol und mehrmalige Gaben von Hydrochlorothiazid erhielten, stiegen die Plasmakonzentrationen von Fluconazol

um 40 % an. Eine Wirkung in dieser Größenordnung erfordert keine Änderung der Fluconazoldosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden. Jedoch sollte der behandelnde Arzt diesen Zusammenhang beachten.

Rifampicin (CYP450-Induktor):

Die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer 25 %igen Abnahme der AUC und einer um 20 % verkürzten Halbwertszeit von Fluconazol. Bei gleichzeitig mit Rifampicin behandelten Patienten sollte eine Erhöhung der Fluconazoldosis in Betracht gezogen werden.

Rifabutin (CYP450-Induktor):

Es liegen Berichte über erhöhte Rifabutin-Serumspiegel nach gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Rifabutin vor. Bei gleichzeitig mit Fluconazol und Rifabutin behandelten Patienten liegen Berichte über eine Uveitis vor. Patienten, die gleichzeitig Rifabutin und Fluconazol erhalten, müssen sorgfältig überwacht werden.

Wirkung von Fluconazol auf den Metabolismus anderer Arzneimittel:

Fluconazol ist ein potenter Inhibitor des Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 2C9 und ein mäßiger Inhibitor des CYP3A4. Neben den im Folgenden genannten Wechselwirkungen besteht das Risiko erhöhter Plasmakonzentrationen anderer Arzneimittel, die von CYP2C9 oder CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Mutterkornalkaloide, HMG-CoA-Reductase-Inhibitoren, Chinidin), wenn diese gleichzeitig mit Fluconazol angewendet werden. Bei Anwendung dieser Kombinationen sollte daher Vorsicht geübt werden und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Die Wirkung kann infolge der langen Halbwertszeit von Fluconazol 4–5 Tage nach Ende der Fluconazoltherapie anhalten.

Antikoagulantien (CYP2C9-Substrate):

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol während einer Warfarin-Therapie kann sich die Prothrombinzeit um das 2-fache erhöhen. Wie auch bei anderen Azolen wurden bei gleichzeitig mit Warfarin behandelten Patienten Fälle von Blutungen (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Blut in Urin und Faeces) in Verbindung mit einer Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Die Prothrombinzeit muss bei mit Fluconazol und Cumarin-Derivaten behandelten Patienten sorgfältig überwacht werden.

Phenytoin (CYP2C9-Substrat und potenter CYP450-Induktor):

Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Fluconazol und 250 mg Phenytoin intravenös erhöhte die AUC von Phenytoin um 75 % und C_{min} um 128 %. Sofern eine gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe erforderlich ist, muss die Phenytoin-Konzentration durch Dosisanpassung kontrolliert werden um therapeutische, aber nicht toxische Plasma-Konzentrationen aufrechtzuerhalten.

Alfentanil (CYP3A4-Substrat):

Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Fluconazol und 20 µg/kg Körpergewicht Alfentanil intravenös erhöhte die AUC₁₀ von Alfentanil annähernd um das 2-fache und

verminderte die Clearance um 55 %, wahrscheinlich durch Inhibition des CYP3A4. Bei Anwendung dieser Kombination kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Benzodiazepine (CYP3A4-Substrate):

Gleichzeitige orale Einnahme von 400 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC von Midazolam 3,7-fach und Halbwertszeit 2,2-fach. Außerdem stiegen die psychomotorischen Wirkungen an. 100 mg Fluconazol täglich und 0,25 mg Triazolam erhöhten die AUC von Triazolam 2,5-fach und die Halbwertszeit 1,8-fach mit verstärkten und verlängerten Wirkungen. Sofern Patienten gleichzeitig mit einem Benzodiazepin und Fluconazol behandelt werden müssen, sollte eine Dosisreduktion des Benzodiazepins in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Halofantrin (CYP3A4-Substrat):

Wirkstoffe, die CYP3A4 hemmen führen zu einer Hemmung des Halofantrinstoffwechsels.

Methadon (CYP3A4-Substrat):

Es liegen Berichte über eine verstärkte Methadonwirkung als Folge einer gleichzeitigen Anwendung von Fluconazol und Methadon vor. Eine Pharmakokinetikstudie zeigte einen mittleren Anstieg der Methadon-AUC von 35 %.

Carbamazepin (CYP3A4-Substrat):

Es gibt Berichte über erhöhte Carbamazepin-Serumspiegel als Folge einer gleichzeitigen Anwendung von Fluconazol und Carbamazepin.

Fluvastatin:

Eine Erhöhung der Fläche unter der Kurve (AUC) von Fluvastatin um bis zu 200 % kann als Ergebnis der Wechselwirkung zwischen Fluvastatin und Fluconazol auftreten. Ein einzelner Patient, der 80 mg Fluvastatin täglich einnimmt, kann beträchtlichen Fluvastatinkonzentrationen ausgesetzt sein, wenn er mit hohen Dosen Fluconazol behandelt wird. Vorsicht ist geboten, wenn Fluconazol oder andere potente Cytochrom P450 2C9 (CYP2C9) -Inhibitoren Patienten verschrieben werden, die außerdem Fluvastatin einnehmen. Die klinische Signifikanz erhöhter Plasmakonzentrationen und verlängerter Elimination von Fluvastatin bleibt unklar.

Calciumantagonisten:

CYP3A4 ist am Metabolismus einiger Dihydropyridin-Calcium-Antagonisten, einschließlich Nifedipin, Isradipin, Nifedipin, Amlodipin und Felodipin beteiligt. Es wurden Berichte über deutliche periphere Ödeme und/oder erhöhte Serumkonzentrationen von Calciumantagonisten während einer gleichzeitigen Anwendung von Itraconazol und Felodipin, Isradipin oder Nifedipin veröffentlicht. Diese Wechselwirkungen sind auch mit anderen Triazol-Antimykotika zu erwarten. Eine Dosisreduzierung des Calciumantagonisten sollte in Erwägung gezogen werden.

Chemotherapeutische Wirkstoffe

Didanosin:

Obwohl die gleichzeitige Anwendung von Didanosin und Fluconazol nur eine geringe Auswirkung auf die Pharmakokinetik oder die Wirksamkeit von Didanosin zu haben

scheint, sollte die Reaktion auf Fluconazol beobachtet werden. Es könnte vorteilhaft sein, Fluconazol einige Zeit vor Didanosin anzuwenden.

Trimetrexat:

Arzneimittel wie Fluconazol, die das P450 Enzym-System hemmen, können Wechselwirkungen verursachen, die die Trimetrexat-Plasmakonzentration erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Trimetrexat und Fluconazol unvermeidbar ist, müssen die Trimetrexat-Serumspiegel und die Trimetrexat-Toxizität (Knochenmarksuppression, Nieren- und Leberfunktionsstörungen und gastrointestinale Ulceration) sorgfältig überwacht werden.

Zidovudin:

Wechselwirkungsstudien zeigten eine erhöhte AUC von Zidovudin um annähernd 20 % und 70 % bei gleichzeitiger Einnahme mit 200 mg bzw. 400 mg Fluconazol täglich, wahrscheinlich aufgrund einer Hemmung der Glucuronidierung. Patienten, die diese Kombination erhalten, müssen bezüglich Zidovudin-bezogener Nebenwirkungen überwacht werden.

Immunsuppressiva

Ciclosporin (CYP3A4-Substrat):

In einer an nierentransplantierten Patienten durchgeführten pharmakokinetischen Studie erhöhten 200 mg Fluconazol täglich langsam die Ciclosporin-Plasmakonzentrationen. In einer anderen Studie beeinflusste jedoch die mehrfache Gabe von 100 mg Fluconazol täglich die Ciclosporin-Konzentrationen bei Patienten nach Knochenmarkstransplantation nicht. Die Ciclosporin-Plasmakonzentrationen sollten bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol überwacht werden.

Prednison:

Ein lebertransplantiertes Patient, der mit Prednison behandelt wurde, erlitt eine Addison-Krise, als ein dreimonatiger Behandlungszyklus mit Fluconazol abgebrochen wurde. Der Fluconazol-Entzug verursachte eine Erhöhung der CYP3A4-Aktivität, was zu einem erhöhten Abbau des Prednisons und zum Auslösen einer Addison-Krise führte. Patienten unter Langzeittherapie mit Fluconazol und Prednison müssen engmaschig auf Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, wenn Fluconazol abgesetzt wird.

Tacrolimus und Sirolimus (CYP3A4-Substrate):

Die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol und Tacrolimus 0,15 mg/kg zweimal täglich erhöhte die Tacrolimus- C_{min} 1,4- und 3,1-fach bei Fluconazoldosen von 100 mg bzw. 200 mg. Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Tacrolimus erhielten, sind Fälle von Nephrotoxizität berichtet worden. Obwohl keine Untersuchungen über Wechselwirkungen von Fluconazol mit Sirolimus durchgeführt wurden, wird empfohlen die Sirolimusspiegel zu überwachen, da eine Anpassung der Dosis erforderlich sein kann. Patienten, die gleichzeitig Tacrolimus oder Sirolimus und Fluconazol erhalten, müssen engmaschig auf erhöhte Sirolimus-Toxizität (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hypokaliämie, Diarrhoe) überwacht werden.

Sulfonylharnstoffe (CYP2C9-Substrate):

Es ist belegt, dass Fluconazol bei gesunden Probanden die Plasmahalbwertszeit gleichzeitig angewendeter Sulfonylharnstoffe (Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid und Tolbutamid) verlängert. Diabetiker können gleichzeitig mit Fluconazol und oral angewendeten Sulfonyl-Harnstoff Derivaten behandelt werden, jedoch sollten die Patienten vor dem möglichen Auftreten einer Hypoglykämie gewarnt werden. Die Blutglucose-Spiegel müssen engmaschig überwacht werden.

Orale Kontrazeptiva:

Zwei pharmakokinetische Studien wurden mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum und mehrfacher Gabe von Fluconazol durchgeführt. 50 mg Fluconazol hatten keinen Einfluss auf eine der Hormonkonzentrationen, jedoch erhöhten 200 mg täglich die AUC von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. um 24 %. Somit ist es unwahrscheinlich, dass Fluconazol in diesen Dosierungen einen Einfluss auf die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva ausübt.

Amitriptylin:

Einige Fallberichte beschreiben die Entwicklung erhöhter Amitriptylin-Konzentrationen und von Zeichen einer trizyklischen Toxizität, wenn Amitriptylin gleichzeitig mit Fluconazol angewendet wird. Eine gleichzeitige Anwendung von Fluconazol mit Nortriptylin, dem aktiven Metaboliten des Amitriptylins, hatte erhöhte Nortriptylin-Spiegel zur Folge. Infolge des Risikos einer Amitriptylin-Toxizität, sollte die Überwachung der Amitriptylin-Spiegel und, falls nötig, eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Celecoxib:

Eine klinische Studie mit Celecoxib zeigte eine zweifache Erhöhung der Celecoxib-Plasmakonzentration, wenn dieses gleichzeitig mit 200 mg Fluconazol angewendet wurde. Es wird angenommen, dass diese Wechselwirkung auf einer Hemmung des P450 2C9-vermittelten Metabolismus von Celecoxib beruht. Die Celecoxib-Therapie sollte bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol einnehmen, mit der geringstmöglichen Dosis begonnen werden.

Losartan:

Infolge der Hemmung von CYP2C9 durch Fluconazol, erfolgt eine verringerte Umwandlung von Losartan zu seinem aktiven Metaboliten (E-3174), der für den Hauptteil des bei der Losartan-Therapie auftretenden Angiotensin II-Rezeptor-Antagonismus verantwortlich ist. Die Patienten müssen bezüglich einer dauerhaften Kontrolle ihres Bluthochdrucks überwacht werden.

Theophyllin:

In einer placebokontrollierten Interaktionsstudie führte die Einnahme von 200 mg Fluconazol über 14 Tage zu einer 18 %igen Abnahme der mittleren Plasma-Clearance des Theophyllins. Patienten, die mit hohen Dosen von Theophyllin behandelt werden oder die aus anderen Gründen ein erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität aufweisen, sollten während der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol sorgfältig beobachtet werden, und die Theophyllindosis muss, falls nötig, angepasst werden.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern:

Fallbeispiele weisen darauf hin, dass Fluconazol das Potenzial haben könnte, QT-Intervallverlängerungen und damit schwere Kardiale Arrhythmien zu induzieren. Patienten, die gleichzeitig mit Fluconazol und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, behandelt werden, müssen sorgfältig beobachtet werden, da eine additive Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann.

Andere Wechselwirkungen**Amphotericin B:**

In *in-vitro* und *in-vivo*-Studien an Tieren wurde ein Antagonismus zwischen Amphotericin B und Azolderivaten gefunden. Der Wirkmechanismus des Imidazols beruht auf einer Hemmung der Ergosterolsynthese in der Zellmembran des Pilzes. Amphotericin B wirkt durch Bindung an Sterole in der Zellmembran und Änderung der Membranpermeabilität. Klinische Wirkungen dieses Antagonismus sind bisher nicht bekannt. Ein ähnlicher Effekt könnte mit dem Amphotericin-B-Cholesterinsulfat-Komplex auftreten.

HMG-CoA:

Das Risiko einer Myopathie oder Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Azol-Antimykotika gleichzeitig mit HGM-CoA-Reduktase-Hemmern wie Atorvastatin angewendet werden. Ist eine gleichzeitige Behandlung notwendig, müssen die Patienten auf Anzeichen einer Myopathie oder Rhabdomyolyse (Muskelschmerzen, Empfindlichkeit oder Schwäche) sowie die Kreatinin-Kinase (CK)-Spiegel überwacht werden. Die HGM-CoA-Therapie muss abgebrochen werden, wenn die CK-Spiegel eine deutliche Erhöhung aufweisen oder wenn eine Myopathie oder Rhabdomyolyse festgestellt oder vermutet werden.

Interaktionsstudien haben gezeigt, dass Nahrungsaufnahme, Cimetidin, Antacida oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von oral angewendetem Fluconazol nicht in klinisch signifikantem Ausmaß beeinflussen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Daten von mehreren hundert Schwangeren, die im ersten Trimenon mit Fluconazol in einer Standarddosis (weniger als 200 mg/Tag) behandelt wurden (appliziert als Einzeldosis oder wiederholte Gabe), ergaben keine Hinweise auf unerwünschte Auswirkungen bei den Feten.

Es liegen Berichte über multiple, kongenitale Anomalien (einschließlich Ohrdysplasien, Brachycephalie, vergößerte anteriore Fontanelle, Verkrümmung des Femurs, Synostosis des Radiohumeral Gelenks) bei Kindern vor, deren Mütter für die Dauer von 3 Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400 bis 800 mg/die) gegen Coccidioidomykose behandelt wurden. Ob zwischen diesen Fällen und der Fluconazol-Anwendung ein Zusammenhang besteht, ist unklar.

Tierstudien zeigten teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3), das potentielle Risiko für den

Menschen ist jedoch unklar. Fluconazol sollte in Standarddosierung und zur Kurzzeitbehandlung nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, es ist unbedingt nötig. In hoher Dosierung oder bei wiederholter Gabe darf Fluconazol während der Schwangerschaft nicht gegeben werden, die einzige Ausnahme besteht bei vital bedrohenden Infektionen.

Stillzeit

Fluconazol tritt in die Muttermilch über und erreicht Konzentrationen, die niedriger sind als die im Plasma. Nach einmaliger Gabe einer Standarddosis (weniger als 200 mg/Tag) kann das Stillen fortgesetzt werden. Das Stillen wird nicht empfohlen nach mehrmaliger Anwendung oder nach höheren Dosen.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird (s. auch Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der in klinischen Studien häufig beobachteten Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Hautrötung, Bauchschmerzen, Flatulenz, Durchfall und Übelkeit.

Siehe Tabelle auf Seite 6

Nebenwirkungen wurden häufiger bei HIV-infizierten Patienten (21 %) festgestellt als bei nicht-HIV-infizierten (13 %) Patienten. Die Nebenwirkungsmuster waren jedoch bei beiden Patientengruppen ähnlich.

Pädiatrische Patienten:

Bei Kindern wurden Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit beobachtet als bei allen Patienten. Darüber hinaus wurden besonders bei Kindern Reizbarkeit und Anämie beobachtet.

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung sollte eine symptomatische Therapie durchgeführt werden. Falls erforderlich, zählt dazu auch eine Magenspülung.

Fälle von Überdosierung von Fluconazol wurden berichtet. In einem Fall entwickelte sich nach Einnahme von 8200 mg Fluconazol bei einem 42-jährigen HIV-infizierten Patienten ein paranoid-halluzinatorisches Zustandsbild, das sich unter stationärer Behandlung innerhalb von 48 Stunden zurückbildete.

Fluconazol wird überwiegend im Urin ausgeschieden. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmaspiegel um etwa 50 %. Daten über die Wirkung einer forcierten Diurese liegen nicht vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotikum zur systemischen Anwendung

ATC-Code: J02A C01

Antimykotikum (Triazolderivat)

Wirkungsweise

Fluconazol ist eine Substanz aus der chemischen Klasse der Triazolabkömmlinge. Fluconazol ist insbesondere wirksam gegen *Candida*-Arten und *Kryptokokken*.

Wirkungsmechanismus

Fluconazol beeinflusst hochspezifisch Cytochrom-P-450-abhängige Enzyme der Pilze und ist ein starker und spezifischer Hemmstoff der Sterolsynthese von Pilzen.

Wirkungsspektrum

Fluconazol besitzt ein breites antimykotisches Wirkungsspektrum. In verschiedenen tierexperimentellen *in-vivo*-Aktivitätsstudien (p.o. und i.v.) ist Fluconazol wirksam bei oberflächlichen und systemischen Infektionen mit *Candida*, *Cryptococcus* und verschiedenen Dermatophyten.

Candida krusei ist resistent gegen Fluconazol. *Candida glabrata* ist wechselnd empfindlich. *Candida dubliniensis* ist nicht primär resistent, zeigt aber hohes Tendenzpotential vorwiegend unter Therapie. *Aspergillus spp.* sind resistent gegen Fluconazol.

Auch in tierexperimentellen Modellen der endemischen Mykosen erwies sich Fluconazol als wirksam, einschließlich Infektionen mit *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* und *Histoplasma capsulatum* bei normalen und immunsupprimierten Tieren. Wegen Fehlens geeigneter standardisierter Verfahren sind die Ergebnisse der *in-vitro*-Tests wie bei anderen Azolen auch bezüglich der Vorhersage der klinischen Wirksamkeit von geringerer Aussagekraft als die Ergebnisse der *in-vivo*-Studien.

200 bis 400 mg Fluconazol täglich haben keinen klinisch relevanten Effekt auf die endogenen Steroid-Serumspiegel oder auf die ACTH-stimulierte Cortisolausschüttung bei Probanden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluconazol nach oraler und intravenöser Verabreichung sind ähnlich. Bei oraler Anwendung wird Fluconazol gut resorbiert. Die Resorption wird durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden beim nüchternen Patienten zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht; die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 30 Stunden. Die Plasmakonzentrationen sind bis zu Dosierungen von 1600 mg/die dosisproportional.

Nach mehrfacher Gabe von Fluconazol einmal täglich werden Plasmaspiegel in Höhe von 90 % des steady state nach 4 bis 5 Tagen erreicht. Das Verteilungsvolumen entspricht im Wesentlichen dem Gesamt-

| Systemorganklassen | Häufig: ≥ 1/100, < 1/10 | Gelegentlich: ≥ 1/1.000, < 1/100 | Selten: ≥ 1/10.000, < 1/1.000 | Sehr selten: < 1/10.000 | Nicht bekannt: (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|--|--|---|---|--|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | Anämie | Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Anaphylaktische Reaktionen, Pruritus (siehe 4.4) | Angioödem, Gesichtsoedem | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlaflosigkeit, Somnolenz | | | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Krämpfe, Epilepsie, Übelkeit, Parästhesie, Geschmacksverwirrung, Tremor, Vertigo | | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | | Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie | | |
| Herzerkrankungen | | | Ventrikuläre Arrhythmie (QT-Verlängerung, Torsade de Pointes) (siehe 4.4) | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Nausea, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhoe | Dyspepsie, Flatulenz, Anorexie, Konstipation, Mundtrockenheit | | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Veränderungen in den Nierenfunktions-tests | | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Erhöhte Alkalische Phosphatase, ASAT und ALAT | Cholestase, Hepatozelluläre Schäden. Ikterus, klinisch signifikante Erhöhung des Gesamtbilirubins | Leberversagen mit vereinzelt Todesfällen, Hepatische Toxizität, Leberinsuffizienz, Hepatitis, hepatozelluläre Nekrose (siehe 4.4) | | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | (makulopapuläres Erythem) Hautausschlag | Pruritus, Schwitzen | Alopezie, exfoliative Hautstörungen (Stevens-Johnson-Syndrome) (siehe 4.4) | Exfoliative Hautstörungen (toxische epidermale Nekrolyse oder Lyell-Syndrom) (siehe 4.4) | Urticaria, akute generalisierte exanthematische Pustulose, (fixes) Arzneimittellexanthem |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Myalgia | | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Ermüdung, Unwohlsein, Asthenie, Fieber | | | |

Körperwasser. Die Plasmaproteinbindung ist niedrig (12 %).

Verteilung

Fluconazol penetriert gut in alle untersuchten Gewebe und Körperflüssigkeiten. Die Fluconazol-Spiegel in Speichel und Sputum sind vergleichbar mit den Plasmaspiegeln. Bei Patienten mit einer durch Pilze hervorgerufenen Meningitis beträgt der Fluconazol-Spiegel im Liquor ungefähr 80 % der korrespondierenden Werte im Plasma.

Fluconazol erreicht im Stratum corneum, in der Epidermis und im Schweiß höhere Konzentrationen als im Serum, wobei es sich im Stratum corneum besonders anreichert. Bei

einer täglichen Dosierung von 50 mg betrug hier die Konzentration von Fluconazol nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende 5,8 µg/g.

Zum Vergleich der Fluconazol-Spiegel im Speichel und im Plasma nach Einmalgabe von 100 mg wurde Fluconazol entweder als Hartkapsel oder als Suspension (Pulver/Granulat für Suspension 10 mg/ml) oral verabreicht, wobei die Suspension 2 Minuten lang zum Spülen im Mund verblieb und dann geschluckt wurde. Die höchste Konzentration von Fluconazol im Speichel wurde 5 Minuten nach Einnahme der Suspension gemessen. Diese war 182-mal höher als die

höchste Speichelkonzentration, die 4 Stunden nach Einnahme der Hartkapsel gemessen wurde. Etwa 4 Stunden nach Einnahme waren die Speichelkonzentrationen für beide Formulierungen ähnlich. Die mittlere Fläche unter der Speichelspiegelkurve im zeitlichen Verlauf (AUC, 0 bis 96 Stunden) war nach Gabe von Fluconazol als Suspension deutlich größer im Vergleich zur Hartkapsel. Für beide Formulierungen gab es keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Eliminationsraten aus Speichel oder Plasma.

Metabolismus/Elimination

Fluconazol wird überwiegend renal ausgeschieden. Etwa 80 % der verabreichten Do-

| Alter | Dosierung (mg/kg) | Clearance (ml/ min/kg) | Halbwertszeit (Stunden) | C _{max} (µg/ml) | Verteilungsvolumen (steady-state) V _{dss} (l/kg) |
|---------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|---|
| 9 Monate – 13 Jahre | Einzel – oral 2 mg/kg | 0.40 (38 %) N=14 | 25.0 | 2.9 (22 %) N=16 | – |
| 9 Monate – 13 Jahre | Einzel – oral 8 mg/kg | 0.51 (60 %) N=15 | 19.5 | 9.8 (20 %) N=15 | – |
| 5 – 15 Jahre | Mehrfach i.v. 2 mg/kg | 0.49 (40 %) N=4 | 17.4 | 5.5 (25 %) N=5 | 0.722 (36 %) N=4 |
| 5 – 15 Jahre | Mehrfach i.v. 4 mg/kg | 0.59 (64 %) N=5 | 15.2 | 11.4 (44 %) N=6 | 0.729 (33 %) N=5 |
| 5 – 15 Jahre | Mehrfach i.v. 8 mg/kg | 0.66 (31 %) N=7 | 17.6 | 14.1 (22 %) N=8 | 1.069 (37 %) N=7 |

sis erscheinen im Urin als unveränderte Substanz. Die Fluconazol-Clearance ist proportional der Kreatinin-Clearance.

Die lange Plasmaeliminationshalbwertszeit ermöglicht die einmal tägliche Dosierung zur Behandlung aller Pilzinfektionen.

Spezielle Pharmakokinetik für Kinder

Für Kinder wurden die folgenden pharmakokinetischen Daten [Mittelwerte (%CV)] berichtet.

Siehe oben stehende Tabelle

Diese Studien zeigten, dass die Clearance bezogen auf das Körpergewicht vom Alter nicht beeinflusst war. Die mittlere Clearance bei Erwachsenen betrug 0,23 (17 %) ml/min/kg.

Bei Frühgeborenen (Gestationsalter: 26.–29. Schwangerschaftswoche) betrug die mittlere (% CV) Clearance innerhalb der ersten 36 Stunden 0,180 (35 %, N=7) ml/min/kg und erreichte einen mittleren Wert von 0,218 (31 %, N=9) nach 6 Tagen und von 0,333 (56 %, N=4) nach 12 Tagen. Entsprechend sank die Halbwertszeit von 73,6 Stunden auf 53,2 Stunden nach 6 Tagen und auf 46,6 Stunden nach 12 Tagen.

Die Ergebnisse bei Kindern im Alter von 5 bis 13 Jahren zeigen, dass Fluconazol möglicherweise schneller eliminiert wird als

bei Erwachsenen; deshalb sind eventuell bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen höhere Dosen erforderlich.

Siehe Abbildung

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Toxikologie (akute und chronische Toxizität), zur Genotoxizität oder Kanzerogenität zeigen keine besondere Gefahr für den Menschen auf, die nicht schon in anderen Abschnitten der Fachinformation enthalten sind.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten zeigte sich eine erhöhte Inzidenz an Hydronephrosen mit erweitertem Nierenbecken, und die Embryoletalität war erhöht. Eine Zunahme von anatomischen Veränderungen und eine verzögerte Ossifikation wurden beobachtet sowie ein verlängerter und abnormaler Geburtsverlauf. In reproduktionstoxikologischen Studien an Kaninchen wurden Aborte verzeichnet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E 171)

zusätzlich bei Fluconazol axcount 50 mg: Chinolingelb (E 104), Eisenoxid gelb (E 172), Patentblau V (E 131)

zusätzlich bei Fluconazol axcount 100 mg: Eisenoxid gelb (E 172)

zusätzlich bei Fluconazol axcount 150 mg: Chinolingelb (E 104), Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Fluconazol axcount beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliesterpackungen aus PVC- und Aluminiumfolie.

Fluconazol axcount 50 mg:

Originalpackung mit 14 Hartkapseln
Originalpackung mit 20 Hartkapseln
Originalpackung mit 28 Hartkapseln
Originalpackung mit 42 Hartkapseln
Originalpackung mit 50 Hartkapseln
Originalpackung mit 100 Hartkapseln
Originalpackung mit 100 (2 x 50) Hartkapseln

Fluconazol axcount 100 mg:

Originalpackung mit 20 Hartkapseln
Originalpackung mit 50 Hartkapseln
Originalpackung mit 100 Hartkapseln
Originalpackung mit 100 (2 x 50) Hartkapseln

Fluconazol axcount 150 mg:

Originalpackung mit 1 Hartkapsel
Originalpackung mit 4 Hartkapseln
Originalpackung mit 10 Hartkapseln
Originalpackung mit 10 (2 x 4 und 2 x 1) Hartkapseln

Fluconazol axcount 200 mg:

Originalpackung mit 20 Hartkapseln
Originalpackung mit 50 Hartkapseln
Originalpackung mit 100 Hartkapseln
Originalpackung mit 100 (2 x 50) Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

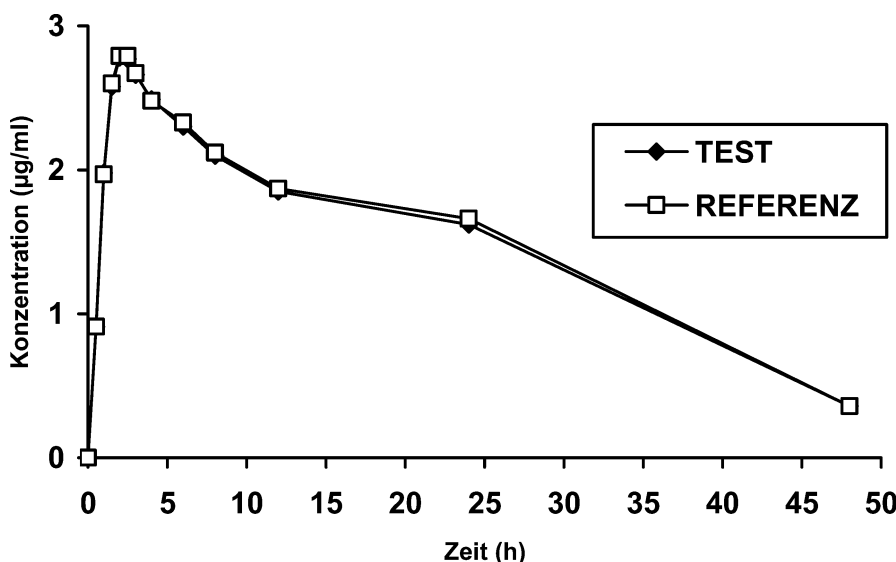
Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axcount Generika GmbH
Max-Planck-Straße 36b
D-61381 Friedrichsdorf
Telefon: 0800-2940-100
Telefax: 0800-2946-100
E-Mail: Service@axcount.de
www.axcount.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fluconazol axcount 50 mg: 52717.00.00
Fluconazol axcount 100 mg: 52717.01.00
Fluconazol axcount 150 mg: 52717.02.00
Fluconazol axcount 200 mg: 52717.03.00



Fluconazol axcount
50 mg/100 mg/150 mg/200 mg

axcount Generika GmbH

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

26.07.2004

10. STAND DER INFORMATION

04.10.2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin