

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln
Fluconazol Aristo® 100 mg Kapseln
Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln
Fluconazol Aristo® 200 mg Kapseln

Wirkstoff: Fluconazol

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 50 mg Fluconazol

Fluconazol Aristo® 100 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 100 mg Fluconazol

Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol

Fluconazol Aristo® 200 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 200 mg Fluconazol

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 15,77 mg Lactose

Fluconazol Aristo® 100 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 31,54 mg Lactose

Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 47,5 mg Lactose

Fluconazol Aristo® 200 mg Kapseln:
 1 Hartkapsel enthält 63,08 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln:
 Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln sind dunkelgrün.

Fluconazol Aristo® 100 mg Kapseln:
 Fluconazol Aristo® 100 mg Kapseln sind weiß.

Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln:
 Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln sind gelb.

Fluconazol Aristo® 200 mg Kapseln:
 Fluconazol Aristo® 200 mg Kapseln sind weiß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- 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 Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln können angewendet werden bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen, bei Patienten auf Intensivstationen, unter zytostatischer oder immunsuppressiver Therapie.
- Candidosen oberflächlicher Schleimhäute wie
 - rezidivierende oropharyngeale und ösophageale Candidosen

- chronisch-atrophische orale Candidosen (Mundhöhlenerkrankungen bei Zahnprothesenträgern, bei denen zahnhygienische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen)
 - nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen (Schleimhaut der oberen Luftwege)
- Kryptokokken-Meningitis. Es können auch abwehrgeschwächte Patienten (z. B. bei AIDS oder nach Organtransplantationen) behandelt werden. Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln sind auch als Behandlungsversuch zur Vorbeugung der Kryptokokken-Meningitis (Rezidivprophylaxe) bei AIDS-Patienten angezeigt.
 - 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 Chemo-therapie) ist angezeigt.
 - 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 inguinalis (Onychomykose)
 - Pityriasis versicolor (Kleienpilzflechte) und
 - als Behandlungsversuch bei Tinea pedis.

Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln

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

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 Ziffer 4.2 dieser Fachinformation zu entnehmen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die jeweiligen Dosierungen von Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln werden 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.

a) Systemcandidosen

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/200 mg Kapseln

Therapiebeginn normalerweise mit 400 mg Fluconazol einmal täglich am 1. Behand-

lungstag, 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 (siehe Abschnitt 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 Aristo® 50 mg/100 mg Kapseln

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 Aristo® 50 mg/100 mg Kapseln

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 Aristo® 50 mg/100 mg Kapseln

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 Aristo® 50 mg Kapseln

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 Aristo® 50 mg/100 mg Kapseln

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-MeningitisTherapie der Kryptokokken-Meningitis**Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/200 mg Kapseln**

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 Aristo® 50 mg/100 mg Kapseln**

Nach Beendigung der Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis bei AIDS-Patienten (siehe oben) sollte ein Behandlungsversuch zur Vorbeugung (Rezidivprophylaxe) unter Kontrolle der Laborwerte (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) mit einer einmal täglichen Dosis von mindestens 100 mg Fluconazol durchgeführt werden. 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 Aristo® 50 mg/100 mg/200 mg Kapseln

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

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 Aristo® 50 mg Kapseln**

Einmal täglich 50 mg Fluconazol.

Die Dauer der Anwendung beträgt 2 bis 7 Wochen.

Tinea unguium (Onychomykose)**Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln**

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 Aristo® 50 mg Kapseln**

Einmal täglich 50 mg Fluconazol.

Die Dauer der Anwendung beträgt nicht unter 6 Wochen.

f) Vaginale Candidosen**Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln**

Soweit nicht anders verordnet, werden 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 Aristo® 150 mg Kapseln ist in der Regel auf eine Einmaldosis beschränkt.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei alten Patienten, bei denen sich kein Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion ergibt, sollten die üblichen Dosisempfehlungen beachtet werden. Bei einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min sollte die Dosierung entsprechend den Richtlinien für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden.

Anwendung bei Kindern bei fehlender therapeutischer Alternative

Wie unter Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ aufgeführt, sollte Fluconazol bei Kindern unter 16 Jahren nicht angewendet werden. Wenn jedoch der behandelnde Arzt bei Pilzinfektionen ohne therapeutische Alternative die Anwendung von Fluconazol trotz der geringen vorliegenden Erfahrung für erforderlich hält, empfehlen sich die Darreichungsformen Lösung oder Pulver/Granulat für Suspension.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Fluconazol wird überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Patienten mit

eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) sollten bei mehreren Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln-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 Kreatin-Clearance wird wie folgt berechnet:

Männer:

$\text{Körpergewicht in kg} \cdot (140 - \text{Lebensalter in Jahren})$

$$72 \cdot \text{Serumkreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \right)$$

Frauen: 0,85 × obiger Wert

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln sollten nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fluconazol oder verwandte Azole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile bekannt ist.

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln dürfen nicht während der Schwangerschaft (außer bei akuter Lebensgefahr) und Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln dürfen nicht bei einer angeborenen oder erworbenen QT-Verlängerung angewendet werden.

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln dürfen nicht mit Arzneimitteln, die ebenfalls zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen können, wie z. B. Antiarrhythmika der Klasse IA und III angewendet werden.

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

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln dürfen nicht bei Störungen des Elektrolythaushaltes und hier beson-

ders bei einer Hypokaliämie und Hypomagnesiämie angewendet werden.

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln dürfen nicht bei einer klinisch relevanten Bradykardie und bei Herzrhythmusstörungen (z. B. bei schwerer Herzinsuffizienz) angewendet werden.

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln sollten bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden.

Aufgrund geringer Erfahrungen sollten Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln bei Kindern unter 16 Jahren nur angewendet werden, wenn keine therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

Bei Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/200 mg gilt:

Auf Grundlage der Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie mit Mehrfachgabe ist die gleichzeitige Verabreichung mit **Terfenadin** kontraindiziert, wenn der Patient wiederholte Fluconazol-Dosen in Höhe von 400 mg oder mehr pro Tag erhält. Die Einmalgabe von Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln während einer Therapie mit **Terfenadin** ist erlaubt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tinea capitis

Fluconazol wurde zur Behandlung einer Tinea capitis bei Kindern untersucht. Es zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Griseofulvin und die Gesamterfolgrate lag unter 20 %. Daher sollte Fluconazol nicht bei Tinea capitis angewendet werden.

Kryptokokkose

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

Tiefe endemische Mykosen

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

Nieren

Fluconazol muss bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Nebenniereninsuffizienz

Es ist bekannt, dass Ketoconazol Nebenniereninsuffizienz verursacht. Dies könnte, wenn auch selten, für Fluconazol zutreffen. Nebenniereninsuffizienz bezogen auf die gleichzeitige Behandlung mit Prednison wird in Abschnitt 4.5 beschrieben.

Hepatotoxizität

Fluconazol muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. In Einzelfällen ging der Einsatz von Fluconazol mit schwerer Leberunverträglichkeit (Hepatotoxizität), einschließlich tödlichen Ausgangs, einher. Dies betraf insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankun-

gen. 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.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Fluconazol eine Abweichung der Leberwerte auftritt, müssen engmaschig auf das Auftreten einer schwereren Leberschädigung überwacht werden. Die Patienten sollten auf mögliche Symptome einer schwerwiegenden Leberschädigung hingewiesen werden (ausgeprägte Asthenie, Anorexie, anhaltende Übelkeit, Erbrechen und Ikterus). Die Behandlung mit Fluconazol sollte sofort abgebrochen werden und der Patient sollte einen Arzt aufsuchen.

Bei einigen Patienten, besonders solchen mit schweren Grunderkrankungen wie AIDS und malignen Erkrankungen, wurden während der Behandlung mit Fluconazol Veränderungen der Leber- und Nierenwerte sowie des Blutbildes wie z. B. Leukozytopenie und Thrombozytopenie beobachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren.

Herz-Kreislauf-System

Einige Azole einschließlich Fluconazol gingen mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG einher. Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurde in sehr seltenen Fällen bei mit Fluconazol behandelten Patienten über eine Verlängerung des QT-Intervalls und Torsade de pointes berichtet. Diese Berichte betrafen unter anderem schwer kranke Patienten mit vielfältigen verzerrenden Risikofaktoren wie strukturellen Herzerkrankungen, Elektrolytanomalien und Begleitmedikationen, die ebenfalls ursächlich gewesen sein könnten. Fluconazol muss bei Patienten mit diesen potenziell proarrhythmischen Störungen mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln sollten nicht bei einer klinisch relevanten Bradykardie und bei Herzrhythmusstörungen (z. B. bei schwerer Herzinsuffizienz) angewendet werden.

Halofantrin

Es wurde gezeigt, dass Halofantrin in der empfohlenen therapeutischen Dosis das QTc-Intervall verlängert und ein CYP3A4-Substrat ist. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Dermatologische Reaktionen

In seltenen Fällen entwickeln Patienten unter einer Fluconazol-Behandlung exfoliative Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxisch epidermale Ne-

krolyse. AIDS-Patienten neigen bei Verabreichung vieler Arzneimittel zur Entwicklung von schweren Hautreaktionen. Wenn sich bei einem Patienten, der wegen einer oberflächlichen Pilzinfektion behandelt wird, ein auf Fluconazol zurückzuführender Hautausschlag entwickelt, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen (Befall innerer Organe), die einen Hautausschlag entwickeln, sollten sorgfältig beobachtet und Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln sollten abgesetzt werden, sobald Blasen entstehen oder sich ein Erythema multiforme (Hautrötungen in verschiedenster Anordnung) entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Überempfindlichkeit

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

Cytochrom P450

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

Terfenadin

Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosierungen unter 400 mg/Tag und Terfenadin erhalten, müssen sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln sollten nicht bei Störungen des Elektrolythaushaltes und hier besonders bei einer Hypokaliämie, Hypocalciämie und Hypomagnesiämie angewendet werden. Elektrolytverschiebungen sollten korrigiert werden.

Lactose-Unverträglichkeit

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln nicht einnehmen.

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 Aristo® 150 mg Kapseln in der vorgesehenen Einmaldosierung von 150 mg auftreten können, ist derzeit nicht vollständig geklärt.

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert:

Cisaprid:

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurden kardiale Ereignisse einschließlich Torsade de pointes beschrieben. In einer kontrollierten Studie, in

der 1-mal täglich 200 mg Fluconazol zusammen mit 4-mal täglich 20 mg Cisaprid verabreicht wurde, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Cisaprid-Plasmakonzentration und zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Die gleichzeitige Behandlung mit Cisaprid und Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Terfenadin:

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

Astemizol:

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

Pimozid:

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

Chinidin:

Auch wenn dies weder in vitro noch in vivo untersucht wurde, könnte die gleichzeitige Gabe von Fluconazol mit Chinidin zu einer Hemmung des Chinidin-Metabolismus führen. Die Anwendung von Chinidin war mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und in seltenen Fällen mit Torsade de pointes verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Erythromycin:

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

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel wird nicht empfohlen:

Amiodaron:

Die gleichzeitige Einnahme von Fluconazol und Amiodaron könnte zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen. Bei Kombination dieser beiden Wirkstoffe ist erhöhte Vorsicht geboten, insbesondere bei hohen Fluconazol-Dosen (800 mg).

Halofantrin:

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

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

Rifampicin:

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

Hydrochlorothiazid:

Eine pharmakokinetische Interaktionsstudie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe mehrerer Dosen Hydrochlorothiazid an gesunde Probanden, die Fluconazol einnahmen, die Fluconazolplasmakonzentration um 40 % erhöht. Ein Anstieg dieser Größenordnung macht jedoch keine Anpassung der Fluconazoldosis erforderlich, wenn die Patienten gleichzeitig Diuretika erhalten.

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

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom-450-Isoenzym 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzym CYP-2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Alfentanil:

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

Amitriptylin, Nortriptylin:

Fluconazol verstärkt die Wirkung von Amitriptylin und Nortriptylin. Zu Beginn einer Kombinationstherapie und nach 1 Woche können die 5-Nortriptylin- und/oder S-Amitriptylin-Konzentrationen bestimmt werden. Falls erforderlich sollte die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin angepasst werden.

Amphotericin B:

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

Antikoagulantien:

Fluconazol kann bei Patienten unter Antikoagulationstherapie zu einer Senkung des Quick-Wertes führen. In einer Interaktionsstudie wurde nach Warfarin-Gabe bei männlichen Probanden eine Verlängerung der Thromboplastinzeit um 12 % beobachtet. In der breiten Anwendung wurden wie bei anderen Azol-Derivaten bei Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Fluconazol vermehrt Blutungen (Blutergüsse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, Teerstuhl und Hämaturie) in Verbindung mit Thromboplastinzeitverlängerungen berichtet. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarin-Typ oder Indandione zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung des Antikoagulans notwendig.

Kurz wirksame Benzodiazepine, z. B. Midazolam, Triazolam:

Nach oraler Anwendung von Midazolam führte die Gabe von Fluconazol zu deutlichen Anstiegen der Serumkonzentration von Midazolam und Zunahme dessen psychomotorischer 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 Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol wurde eine Potenzierung und Verlängerung der Wirkung von Triazolam beobachtet. Diese Wirkungen scheinen nach oraler Applikation von Fluconazol ausgeprägter als nach intravenöser

Applikation zu sein. Falls die Anwendung von Benzodiazepinen bei Patienten unter Fluconazol-Therapie erforderlich ist, sollte eine Dosisreduktion der Benzodiazepine erwogen und die Patienten entsprechend überwacht werden.

Carbamazepin:

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

Calciumkanalblocker:

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

Celecoxib:

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

Cyclophosphamid:

Die gemeinsame Verabreichung von Cyclophosphamid und Fluconazol hat erhöhte Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen zur Folge. Bei Anwendung dieser Kombination müssen die Risiken erhöhter Bilirubin- und Kreatinin-Serumkonzentrationen verstärkt beachtet werden.

Fentanyl:

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

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren:

Das Risiko einer Myopathie oder Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Azol-Antimykotika gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktasehemmern verabreicht werden, die über CYP 3A4 (Atorvastatin und Simvastatin) oder CYP2C9 (Fluvastatin) metabolisiert werden. Vorsicht ist anzuraten, wenn eine kombinierte Gabe für erforderlich gehalten wird. Wegen des erhöhten Risikos einer Myopathie oder Rhabdomyolyse sollte bei kombinierter Therapie auf Zeichen der Myopathie oder Rhabdomyolyse (Muskelschmerzen, Kraftlosigkeit oder Schwäche) und auf die Werte der Kreatinkinase geachtet werden. HMG-CoA-Reduktasehemmer sollten abgesetzt werden, sobald ein Anstieg der Kreatinkinase erfolgt oder wenn eine Myopathie oder Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

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

Ciclosporin:

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

Everolimus:

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

Sirolimus:

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

Tacrolimus:

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

Losartan:

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

Methadon:

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

Nichtsteroidale Antirheumatika:

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

Auch wenn dies nicht speziell untersucht wurde, kann Fluconazol die systemische Exposition von anderen über CYP2C9 metabolisierten NSAR (wie Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam und Diclofenac) erhöhen. Es wird eine engmaschige Überwachung auf NSAR-abhängige Nebenwirkungen

und Toxizitäten empfohlen. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung der NSAR erforderlich sein.

Phenytoin:

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

Prednison:

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

Rifabutin:

Es liegen Berichte vor, wonach bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol und Rifabutin die AUC von Rifabutin um bis zu 80 % erhöht wird. Ferner liegen Berichte über die Entstehung einer Uveitis bei Patienten vor, die gleichzeitig Fluconazol und Rifabutin erhielten. Bei Patienten, die Fluconazol und Rifabutin gleichzeitig erhalten, müssen Symptome einer Rifabutin-Toxizität in Betracht gezogen werden und die Patienten daher sorgfältig überwacht werden.

Saquinavir:

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

Sulfonylharnstoffe:

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

Theophyllin:

In einer placebokontrollierten Interaktionsstudie senkte die gleichzeitige Gabe von 200 mg Fluconazol über 14 Tage die Plasma-Clearance von Theophyllin um 18 %. Patienten mit hohen Theophyllin-Dosierungen oder mit einem erhöhten Risiko einer Theophyllin-Überempfindlichkeit sollten beobachtet und die Therapie sollte angepasst werden, sobald sich Zeichen einer Toxizität entwickeln.

Vinca-Alkaloide:

Auch wenn dies nicht eigens untersucht wurde, kann Fluconazol die Plasmaspiegel der Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen und zu einer Neurotoxizität führen. Diese Wirkung ist unter Umständen auf einen hemmenden Einfluss auf CYP3A4 zurückzuführen.

Vitamin A:

Es liegt ein Fallbericht vor, demzufolge ein Patient, der eine Kombinationstherapie mit All-trans-Retinoinsäure (eine Säureform von Vitamin A) und Fluconazol erhielt, unerwünschte ZNS-Nebenwirkungen im Sinne eines Pseudotumor cerebri entwickelte, die sich nach Absetzen der Fluconazol-Behandlung zurückbildeten. Die Kombination kann angewendet werden, allerdings ist das Auftreten von unerwünschten ZNS-Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

Voriconazol (CYP2C9- und CYP3A4-Hemmer):

Die gleichzeitige orale Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 12 Stunden über 2,5 Tage) und Fluconazol (400 mg am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 24 Stunden über 4 Tage) an 8 gesunde, männliche Probanden führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung von C_{max} und AUC, um 57 % (90 %-KI: 20 %, 107 %) und 79 % (90 %-KI: 40 %, 128 %). Die Reduktion der Dosis und/oder der Applikationsfrequenz, die zu einer Vermeidung dieses Effekts führen würde, wurde nicht bestimmt. Wenn Voriconazol im Anschluss an Fluconazol angewendet wird, wird eine Überwachung wegen möglicher Nebenwirkung von Voriconazol empfohlen.

Zidovudin:

Fluconazol bewirkt über eine Reduktion der oralen Zidovudin-Clearance um etwa 45 % einen Anstieg der C_{max} und AUC von Zidovudin um 84 % bzw. 74 %. In vergleichbarer Weise wurde die Halbwertszeit von Zidovudin unter der Kombinationstherapie mit Fluconazol um etwa 128 % verlängert. Patienten, die diese Arzneimittelkombination erhalten, müssen sorgfältig auf Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Reduktion der Zidovudin-Dosis kann in Betracht gezogen werden.

In einer Studie wurden die Zidovudin-Spiegel bei AIDS- und ARC-Patienten vor und während der Gabe von 200 mg Fluconazol pro Tag während insgesamt 15 Tagen bestimmt. Dabei zeigte sich unter gleichzeitiger Gabe von Fluconazol ein deutlicher Anstieg der Fläche unter der Serumspiegelkurve (AUC) von Zidovudin um 20 %. In einer anderen Studie mit Cross-over-Design wurden 11 HIV-infizierte Patienten randomisiert entweder einer täglichen Behandlung mit 200 mg Zidovudin alle 8 Stunden unterzogen, oder Zidovudin wurde in Kombination mit 400 mg Fluconazol pro Tag für die Dauer von 7 Tagen zugeführt. Die Auswaschphase zwischen den einzelnen Behandlungssequenzen betrug 21 Tage. In der Gruppe mit gleichzeitiger Fluconazol-Gabe stieg die Fläche unter der Serumspiegelkurve (AUC) von Zidovudin statistisch signifikant um 74 % gegenüber der alleinigen Zidovudin-Gabe an. Daher sollten Patienten mit dieser Medikamentenkombination sorgfältig hinsichtlich

des Auftretens von Zidovudin-bedingten Nebenwirkungen überwacht werden.

Azithromycin:

Eine offene, randomisierte, dreiarmlige Cross-over-Studie an 18 gesunden Probanden untersuchte den Einfluss einer oralen Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin auf die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 800 mg Fluconazol sowie den Einfluss von Fluconazol auf die Pharmakokinetik von Azithromycin. Es wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Fluconazol und Azithromycin beobachtet.

Orale Kontrazeptiva:

Pharmakokinetische Interaktionsstudien mit mehrfacher Gabe von Fluconazol und oralen Kontrazeptiva ergaben folgende Ergebnisse: 50 mg Fluconazol täglich haben keinen Effekt auf die endogenen Steroid-Serumspiegel oder die Kinetik von oralen Kontrazeptiva bei Frauen; dagegen erhöhen 200 mg Fluconazol täglich die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. 24 %. Somit hat die mehrfache Gabe von Fluconazol in diesen Dosierungen wahrscheinlich keinen nachteiligen Effekt auf die Wirksamkeit eines Kombinationspräparates eines oralen Kontrazeptivums.

Xanthin-Basen, weitere Antiepileptika und Isoniazid:

Auch sollten Kontrolluntersuchungen bei gleichzeitiger Gabe von Xanthin-Basen, weiteren Antiepileptika und Isoniazid durchgeführt werden.

Hydrochlorothiazid

Die gleichzeitige, mehrmalige Gabe von Hydrochlorothiazid kann die Plasmaspiegel von Fluconazol erhöhen; dies macht jedoch keine Dosisanpassung von Fluconazol erforderlich.

Interaktionsstudien haben gezeigt, dass Nahrung, Cimetidin, Antazida oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Aufnahme von oral gegebenem Fluconazol ins Blut nicht signifikant beeinflussen.

Hinweis:

Fluconazol ist ein potenter Inhibitor des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2C9, ein potenter Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzym 2C19 und ein mäßiger Inhibitor von CYP3A4. Neben den genannten Interaktionen besteht ein Risiko erhöhter Plasmaspiegel auch für andere über CYP2C9 oder CYP2C19 oder CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel (wie z. B. Ergotalkaloide, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Chinidin, Citalopram) bei Komedikation mit Fluconazol; Patienten unter Anwendung derartiger Arzneimittel sollten sorgfältig überwacht werden. Wegen der langen Halbwertszeit des Fluconazols kann der Effekt noch 4–5 Tage nach Absetzen des Fluconazols andauern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

(siehe Abschnitt 4.3)

Schwangerschaft

Eine Beobachtungsstudie weist auf ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bei Frauen hin, die während des ersten Schwangerschaftstrimesters mit Fluconazol behandelt werden.

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

Tierexperimentelle Studien zeigten teratogene Effekte (siehe Abschnitt 5.3).

Fluconazol darf in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit in Standarddosen und als Kurzzeittherapie angewendet werden.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Fluconazol hatte keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100; < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000; < 1/100
Selten	≥ 1/10.000; < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Es wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie

Selten: Aganulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen inklusive Angioödem, Gesichtsoedem, Juckreiz)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Appetitminderung

Selten: Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Somnolenz, Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens

Selten: Tremor

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Herzerkrankungen

Selten: Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: abdominale Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit
Gelegentlich: Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anstieg der Glutamylpyruvattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut

Gelegentlich: Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)

Gelegentlich: Arzneimittelausschlag (einschließlich fixes Arzneiexanthem) (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen

Selten: toxisch epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4),

exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsoedem, Alopezie

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Myalgie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Veränderungen der Nierenwerte wurden beobachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber

Bei einigen Patienten, besonders solchen mit schweren Grunderkrankungen wie AIDS und malignen Erkrankungen, wurden während der Behandlung mit Fluconazol Veränderungen der Leber- und Nierenwerte sowie des Blutbildes wie z. B. Leukozytopenie und Thrombozytopenie beobachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren.

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 gab Fälle von Fluconazol-Überdosierungen, bei denen zugleich über Halluzinationen und paranoides Verhalten berichtet wurde.

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

Fluconazol wird überwiegend im Urin ausgeschieden. Eine forcierte Diurese würde die Elimination wahrscheinlich beschleunigen. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmaspiegel um etwa 50%.

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.

Wirkspektrum

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 Gesamtkörperwasser. 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.

Biotransformation/Elimination

Fluconazol wird überwiegend renal ausgeschieden. Etwa 80 % der verabreichten Dosis 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 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität:

Die akute orale und intravenöse Toxizität bei Nagetieren war sehr gering.

Chronische und subchronische Toxizität:

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

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

Abschnitten der SPC/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.

In chronischen oralen Toxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Hunden war die Leber das Zielorgan. Erhöhungen des Lebergewichts und hepatozelluläre Hypertrophie konnten unter hohen Dosierungen mit Fluconazol beobachtet werden. Hepatische Fetteinlagerungen waren reversibel. Bei hohen Dosierungen waren die Transaminasen erhöht und Plasmacholesterin und Triglyceride reduziert. Bei Ratten war nach hohen Dosierungen von Fluconazol das Gewicht von Nebennieren, Ovarien und Hoden erhöht und das Uterusgewicht vermindert.

Langzeitstudien bei Mäusen und Ratten ergaben bisher keinerlei Anhalt für ein karzinozogenes Risiko von Fluconazol beim Menschen.

Reproduktionstoxikologie:

In Reproduktionsstudien beeinflusste Fluconazol sowohl die Entwicklung der Tierfeten als auch den Geburtsvorgang bei den Muttertieren. Bei Ratten war die Trächtigkeit bei Dosierungen von 10 und 25 mg/kg KG verlängert und der Geburtsvorgang erschwert. Feten von Ratten zeigten bei Dosierungen bis zu 50 mg/kg KG eine Zunahme morphologischer Anomalien. Ab 100 mg/kg KG wurden Missbildungen beobachtet, die möglicherweise auf eine Uteruskompression aufgrund eines antiöstrogenen Effektes von Fluconazol bei Ratten zurückgeführt werden können.

Mutagenität:

Die Mutagenitätsstudien waren negativ.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke aus Mais, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titaniumdioxid (E 171)

zusätzlich bei Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln:

Chinolingelb (E 104), Indigocarmin (E 132)

zusätzlich bei Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln:

Eisenoxide und -hydroxide (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Fluconazol Aristo® 50 mg/100 mg/150 mg/200 mg Kapseln beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln:
Nicht über 30 °C lagern.

Fluconazol Aristo® 100 mg/150 mg/200 mg Kapseln:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC- und Aluminiumfolie.

Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln:

Originalpackung mit 10 Hartkapseln
Originalpackung mit 14 Hartkapseln
Originalpackung mit 20 Hartkapseln N 1
Originalpackung mit 28 Hartkapseln N 1
Originalpackung mit 42 Hartkapseln N 2
Originalpackung mit 50 Hartkapseln N 2
Originalpackung mit 100 Hartkapseln N 3

Fluconazol Aristo® 100 mg Kapseln:

Originalpackung mit 20 Hartkapseln N 1
Originalpackung mit 50 Hartkapseln N 2
Originalpackung mit 100 Hartkapseln N 3

Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln:Originalpackung mit 1 Hartkapseln

N 1

Originalpackung mit 4 Hartkapseln

N 2

Originalpackung mit 10 Hartkapseln

N 3

Fluconazol Aristo® 200 mg Kapseln:Originalpackung mit 20 Hartkapseln

N 1

Originalpackung mit 50 Hartkapseln

N 2

Originalpackung mit 100 Hartkapseln

N 3

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: +49 30 71094 4200
 Fax: +49 30 71094 4250

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Fluconazol Aristo® 50 mg Kapseln:
 52713.00.00

Fluconazol Aristo® 100 mg Kapseln:
 52713.01.00

Fluconazol Aristo® 150 mg Kapseln:
 52713.02.00

Fluconazol Aristo® 200 mg Kapseln:
 52713.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung:
 26.07.2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 02.07.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin