

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Fluconazol Claris 2 mg/ml Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml enthält 2 mg Fluconazol

50 ml Infusionslösung enthalten 100 mg Fluconazol.

100 ml Infusionslösung enthalten 200 mg Fluconazol.

200 ml Infusionslösung enthalten 400 mg Fluconazol.

Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml enthält 9 mg Natriumchlorid (entsprechend 0,154 mmol Natrium).

50 ml Infusionslösung enthalten 7,7 mmol (177 mg) Natrium (als Chlorid).

100 ml Infusionslösung enthalten 15,4 mmol (354 mg) Natrium (als Chlorid).

200 ml Infusionslösung enthalten 30,8 mmol (709 mg) Natrium (als Chlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Fluconazolbehandlung ist bei folgenden Pilzinfektionen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Fluconazol ist bei Erwachsenen indiziert zur Behandlung von:

- Kryptokokken Meningitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Kokzidioidomykose (siehe Abschnitt 4.4)
- Invasive Candidose
- Schleimhaut-Candidose, einschließlich oropharyngealer Candidose, ösophagealer Candidose, Candidurie und chronisch-mukokutaner Candidose
- Chronisch-atropische orale Candidose (Prothesenstomatitis), wenn eine topische Behandlung und Mundhygiene unzureichend sind.

Fluconazol ist bei Erwachsenen indiziert zur Prophylaxe:

- Bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer Kryptokokken-Meningitis, oropharyngealer Candidose, ösophagealer Candidose oder einer Candidose bei HIV-Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko.
- Zur Vorbeugung von Candida-Infektionen bei Patienten mit einer prolongierten (lang anhaltenden) Neutropenie (z.B. Patienten mit hämatologischen Tumoren (malignen Blutkrankheiten), die eine Chemotherapie erhalten oder Patienten mit Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (siehe Abschnitt 5.1)).

Eine Fluconazolbehandlung von termin-gerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, älteren Kindern und Jugendlichen im Alter von 0–17 Jahren

Fluconazol wird angewendet zur Behandlung von Schleimhaut-Candidosen (oropharyngealer Candidose, ösophagealer Candidose), invasiven Candidosen, Kryptokokken-Meningitis sowie zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei immunsupprimierten (immungeschwächten) Patienten.

Fluconazol kann auch als Erhaltungstherapie zur Prävention von Rezidiven einer Kryptokokken-Meningitis bei Kindern mit einem hohen Rezidivrisiko eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie kann eingeleitet werden, noch bevor die Ergebnisse der Kulturen und anderer Laboruntersuchungen vorliegen. Nach Vorliegen der Ergebnisse sollte die Therapie jedoch entsprechend angepasst werden.

Offizielle Richtlinien zur ordnungsgemäßen Anwendung antimykotischer Wirkstoffe sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Dosis richtet sich nach der Art und dem Schweregrad der Pilzinfektion. Die Behandlung von Infektionen, die mehrmalige Dosierung erfordern, ist so lange fortzusetzen, bis die klinischen Parameter oder die Laborergebnisse zeigen, dass die aktive Infektion abgeklungen ist. Eine zu kurze Behandlungszeit kann zu Rezidiven der aktiven Infektion führen.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Erwachsene

Indikation		Dosierung	Dauer der Anwendung
Kryptokokkose	Kryptokokken-Meningitis	Initialdosis: 400 mg am Tag 1 Folgedosis: 200 mg bis 400 mg täglich	In der Regel mindestens 6–8 Wochen. Bei lebensbedrohenden Infektionen kann die Tagesdosis bis zu 800 mg betragen
	Erhaltungstherapie zur Prävention von Rezidiven einer Kryptokokken-Meningitis, bei Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko	200 mg täglich	Unbegrenzt mit einer Tagesdosis von 200 mg
Kokzidioidomykose		200 mg bis 400 mg	11 bis 24 Monate oder länger, in Abhängigkeit vom Einzelfall. Bei manchen Infektionen, insbesondere bei Beteiligung der Meningen, kann die Tagesdosis von 800 mg in Erwägung gezogen werden.
Invasive Candidose		Initialdosis: 800 mg an Tag 1 Folgedosis: 400 mg täglich	Im Allgemeinen wird bei Candidämie empfohlen, die Behandlung nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der Candidämie-bedingten Zeichen und Symptome noch 2 Wochen fortzusetzen.
Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	Oropharyngeale Candidose	Initialdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Folgedosis: 100 mg bis 200 mg	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der Oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem kann die Behandlung länger fortgesetzt werden.
	Ösophageale Candidose	Initialdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Folgedosis: 100 mg bis 200 mg täglich	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem kann die Behandlung länger fortgesetzt werden.
	Candidurie	200 mg bis 400 mg täglich	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem kann die Behandlung länger fortgesetzt werden.

Fortsetzung Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 1

Indikation		Dosierung	Dauer der Anwendung
	Chronisch-atropische Candidose	50 mg täglich	14 Tage
	Chronische mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg täglich	Bis zu 28 Tagen. In Abhängigkeit von der Schwere der Infektion bzw. der zugrunde liegenden Immunschwäche kann eine längere Behandlungsdauer nötig sein.
Rezidivprophylaxe nach Schleimhaut-Candidose bei HIV-infizierten Patienten mit hohem Rezidivrisiko	Oropharyngeale Candidose	100 mg bis 200 mg täglich oder 200 mg dreimal wöchentlich	Unbegrenzt bei Patienten mit chronischer Immunsuppression
	Ösophageale Candidose	100 mg bis 200 mg täglich oder 200 mg dreimal wöchentlich	Unbegrenzt bei Patienten mit chronischer Immunsuppression
Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit prolongierter (lang anhaltender) Neutropenie		200 mg bis 400 mg	Die Behandlung sollte einige Tage vor dem zu erwartenden Einsetzen der Neutropenie eingeleitet und nach der Rückbildung der Neutrophilenzahlen auf Werte über 1.000 Zellen/mm ³ noch 7 Tage fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Die Dosierung ist in Abhängigkeit von der Nierenfunktion anzupassen (siehe eingeschränkte Nierenfunktion).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Fluconazol wird hauptsächlich in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Eine Anpassung bei der Behandlung mit einzelnen Dosen ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Kindern), die eine Behandlung mit mehrfach dosiertem Fluconazol erhalten, sollte eine Initialdosis von 50 mg bis 400 mg, je nach empfohlener Tagesdosis für die entsprechende Indikation, verabreicht werden. Im Anschluss an die Initialdosis kann die Tagesdosis (je nach Indikation) anhand der nachstehenden Tabelle gewählt werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	% der empfohlenen Dosis
> 50	100 %
< 50 (ohne Dialyse)	50 %
Regelmäßige Dialyse	100 % nach jeder Dialyse

Patienten mit regelmäßiger Dialyse sollten nach jeder Dialyse-Behandlung 100 % der empfohlenen Dosis und an den Tagen ohne Dialyse eine ihrer Kreatinin-Clearance entsprechende reduzierte Dosis erhalten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor. Bei der Verabreichung von Fluconazol an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist deshalb Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Pädiatrische Patienten

Bei Pädiatrischen Patienten sollte eine Maximaldosis von 400 mg täglich nicht überschritten werden.

Wie bei erwachsenen Patienten mit ähnlichen Infektionen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem klinischen und myko-

logischen Ansprechen. Fluconazol wird einmal täglich als Einzeldosis verabreicht.

Dosierung bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, siehe Abschnitt „Eingeschränkte Nierenfunktion“. Studien zur Pharmakokinetik von Fluconazol bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt (die Dosierung bei termingerechten Neugeborenen, die häufig zunächst noch eine unreife Nierenfunktion aufweisen, siehe Tabelle unten).

Jugendliche (12 bis 17 Jahre):

In Abhängigkeit vom Gewicht und von der pubertären Entwicklung des Patienten muss der verschreibende Arzt entscheiden, welche Dosierung (für Erwachsene oder Kinder) am angemessensten ist. Klinische Daten haben ergeben, dass die Fluconazol-Clearance bei Kindern höher ist, als sie bei Erwachsenen beobachtet wurde. Zur Erzielung einer vergleichbaren systemischen Exposition, für die bei Erwachsenen Dosen von 100, 200 und 400 mg verabreicht werden müssen, benötigen Kinder 3, 6, bzw. 12 mg/kg Körpergewicht.

Zum Termin geborene Säuglinge (0 bis 27 Tage)

Neugeborene scheiden Fluconazol nur langsam aus.

Die folgenden Dosisempfehlungen beruhen auf nur wenigen pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Art der Anwendung

Fluconazol kann oral oder mittels intravenöser Infusion verabreicht werden. Die Art der Anwendung richtet sich nach dem klinischen Zustand des Patienten. Bei einem Wechsel von intravenöser zu oraler Anwendung, oder umgekehrt, ist keine Anpassung bei der täglichen Dosis erforderlich. Bei intravenöser Infusion sollte eine Infusionsgeschwindigkeit von 10 ml/min nicht überschritten werden.

Zur Herstellung der Fluconazol-Lösung wird Natriumchloridlösung zur Infusion 9 mg/ml (0,9 %) verwendet, d.h. pro 200 mg Fluconazol (100 ml Flasche) sind je 15 mmol Na⁺ und Cl⁻ enthalten. Wegen der Herstellung von verdünnter Fluconazol-Natriumchloridlösung, ist bei Patienten mit Natrium- oder

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (28 Tage bis 11 Jahre)

Indikation	Dosierung	Empfehlung
Schleimhaut-Candidose	Initialdosis: 6 mg/kg Folgedosis: 3 mg/kg täglich	Die Initialdosis kann am ersten Tag angewendet werden, um schneller den Steady-State-Level zu erreichen.
Invasive Candidose Kryptokokken-Meningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg täglich	In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung
Erhaltungstherapie zur Prävention von Rezidiven einer Kryptokokken-Meningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg täglich	In Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung
Prophylaxe von Candida-Infektionen bei immungeschwächten Patienten	Dosis: 3 bis 12 mg/kg täglich	In Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer der induzierten Neutropenie (siehe Dosisempfehlungen für erwachsene Patienten).

Altersgruppe	Dosierung	Empfehlungen
Zum Termin geborene Säuglinge (0 bis 14 Tage)	Die gleiche Dosis, auf mg/kg Basis, wie für Säuglinge, Kleinkinder und ältere Kinder, alle 72 Stunden.	Eine Maximaldosis von 12 mg/kg alle 72 Stunden sollte nicht überschritten werden.
Zum Termin geborene Säuglinge (15 bis 27 Tage)	Die gleiche Dosis, auf mg/kg Basis, wie für Säuglinge, Kleinkinder und ältere Kinder, alle 48 Stunden.	Eine Maximaldosis von 12 mg/kg alle 48 Stunden sollte nicht überschritten werden.

Flüssigkeitsrestriktion besonders auf die Infusionsgeschwindigkeit zu achten.

Hinweise zur Handhabung des Produktes, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Azolderivate oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Bei Patienten, die wiederholt Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg pro Tag oder mehr erhalten, ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin kontraindiziert. Grundlage hierfür sind die Ergebnisse einer Multiple-Dose-Interaktionsstudie.

Fluconazol darf nicht gemeinsam mit Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über das Cytochrom-P450-Isoenzym (CYP) 3A4 metabolisiert werden, wie etwa Cisaprid, Astemizol, Pimozid, Quinidin und Erythromycin (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tinea capitis

Fluconazol wurde als Mittel zur Behandlung von Tinea capitis bei Kindern untersucht. Es hat sich als nicht überlegen gegenüber Griseofulvin erwiesen, und die Gesamterfolgsrate lag unter 20 %. Deshalb sollte Fluconazol bei Tinea capitis nicht angewendet werden.

Kryptokokken

Belege für die Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von Kryptokokken verschiedener Lokalisation (z. B. pulmonale und kutane Kryptokokken) liegen nur begrenzt vor. Dosisempfehlungen sind daher nicht möglich.

Tiefe endemische Mykosen

Der Beweis der Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von anderen Formen endemischer Mykosen, solche wie Parakokzidioidomykose, lymphocutane Sporotrichose und Histoplasmose, ist begrenzt. Daher sind spezifische Dosisempfehlungen nicht möglich.

Nierensystem

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist Fluconazol mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Hepatobiliäres System

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist Fluconazol mit Vorsicht anzuwenden.

Fluconazol wird mit seltenen Fällen schwerwiegender Lebertoxizität bis hin zu Todesfällen in Verbindung gebracht, dies betrifft besonders Patienten mit schwerwiegenden

Grunderkrankungen. Bei Patienten mit Fluconazol-assoziiierter Hepatotoxizität konnte keine offensichtliche Korrelation mit der Gesamttagesdosis, der Behandlungsdauer, dem Geschlecht oder dem Alter der Patienten beobachtet werden. Die Fluconazol-bedingte Hepatotoxizität ist gewöhnlich nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

Patienten, die unter Fluconazol-Therapie anormale Leberfunktionsteste entwickeln, müssen engmaschig auf die Entwicklung schwerwiegender Leberschäden überwacht werden.

Der Patient muss darüber informiert werden, welche Symptome eine schwerwiegende Wirkung auf die Leber anzeigen (wichtig sind: Asthenie (Schwäche), Anorexie (Appetitlosigkeit), anhaltende Übelkeit, Erbrechen und Gelbsucht). Die Behandlung mit Fluconazol sollte sofort abgesetzt werden, und der Patient sollte einen Arzt aufsuchen.

Herz-Kreislauf-System

Manche Azolderivate, einschließlich Fluconazol, werden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im Elektrokardiogramm in Verbindung gebracht. Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurden sehr seltene Fälle von QT-Verlängerung und *Torsades de pointes* bei Patienten gemeldet, die mit Fluconazol behandelt wurden. Diese Meldungen betrafen zum Teil schwer kranke Patienten mit multiplen Risikofaktoren wie strukturellen Herzerkrankungen, Elektrolytstörungen und Begleitbehandlungen, die möglicherweise zu dieser Symptomatik beigetragen haben.

Bei Patienten mit diesen potenziell arrhythmischen Störungen sollte Fluconazol mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP) 3A4 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Halofantrin

Halofantrin ist ein CYP3A4-Substrat und verlängert in der empfohlenen therapeutischen Dosis nachweislich das QT_c-Intervall. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hautreaktionen

Unter der Behandlung mit Fluconazol entwickelten manche Patienten exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse.

AIDS-Patienten neigen bei vielen Arzneimitteln verstärkt zur Entwicklung schwerer Hautreaktionen.

Tritt bei Patienten, die wegen einer oberflächlichen Pilzinfektion mit Fluconazol behandelt werden, ein Hautausschlag auf, der mit der Fluconazol-Behandlung in Zusammenhang stehen könnte, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Tritt bei Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen ein Hautausschlag auf, sind sie engmaschig zu überwachen. Wenn es zu bullösen Hautreaktionen kommt oder ein Erythema multiforme auftritt, muss die Fluconazol-Behandlung abgebrochen werden.

Überempfindlichkeitsreaktion

Über seltene Fälle von Anaphylaxie wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.3).

Cytochrom-P450-Enzyme

Fluconazol ist ein starker CYP2C9-Inhibitor und ein mäßig starker CYP3A4-Inhibitor. Auch CYP2C19 wird durch Fluconazol gehemmt. Im Falle einer gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 abgebaut werden, muss der Patient überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Terfenadin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Terfenadin und Fluconazol in Dosen unter 400 mg täglich, muss der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

Sonstige Bestandteile

Die Infusionslösung enthält 0.154 mmol Natrium pro Milliliter. Dies muss bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert **Cisaprid**

Es gab Meldungen über kardiale Ereignisse, einschließlich *Torsades de pointes* bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten. In einer kontrollierten Studie wurde festgestellt, dass bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol 200 mg einmal täglich und Cisaprid 20 mg viermal täglich der Plasmaspiegel von Cisaprid signifikant anstieg und das QT_c-Intervall verlängert wurde.

Die gleichzeitige Behandlung mit Fluconazol und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin

Wegen des Auftretens schwerwiegender Herzrhythmusstörungen infolge einer Verlängerung des QT_c-Intervalls bei Patienten, die Azol-Antimykotika in Verbindung mit Terfenadin erhalten haben, wurden Interaktionsstudien durchgeführt. In einer Studie mit einer Tagesdosis von 200 mg Fluconazol wurde keine Verlängerung des QT_c-Intervalls nachgewiesen. In einer weiteren Studie mit Tagesdosen von 400 mg und 800 mg Fluconazol wurde nachgewiesen, dass es zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Terfenadin kam, wenn Fluconazol in einer Dosierung täglich ab 400 mg und höher zusammen mit Terfenadin verabreicht wurde.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol in Dosen ab 400 mg und Trefenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Fluconazol in Tagesdosen unter 400 mg und Terfenadin muss der Patient sorgfältig überwacht werden.

Astemizol

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Astemizol könnte die Clearance von Astemizol reduzieren. Die daraus resultierenden erhöhten Astemizol-Plasmakonzentrationen können zu einer QT-Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von *Torsades de pointes* führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Astemizol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid

Obwohl keine *in vitro* oder *in vivo* Studien zu dieser Fragestellung vorliegen, könnte es, bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Pimozid zu einer Hemmung des Pimozid-Abbaus kommen. Erhöhte Pimozid-Plasmakonzentrationen können zu einer QT-Verlängerung und in seltenen Fällen zum Auftreten von *Torsades de pointes* führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Quinidin

Obwohl keine *in vitro* oder *in vivo* Studien zu dieser Fragestellung vorliegen, könnte es bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Quinidin zu einer Hemmung des Quinidin-Abbaus kommen. Die Anwendung von Quinidin wird mit QT-Verlängerungen und seltenen Fällen von *Torsades de pointes* in Verbindung gebracht.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Quinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Erythromycin kann potentiell das Risiko für kardiotoxische Wirkungen (verlängertes QT-Intervall, *Torsades de pointes*) und dadurch bedingten plötzlichen Herztod erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Erythromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden anderen Arzneimittel kann nicht empfohlen werden:

Halofantrin

Fluconazol kann durch seine hemmende Wirkung auf CYP3A4 einen Anstieg der Halofantrin-Plasmakonzentration bewirken. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin kann potentiell das Risiko für kardiotoxische Wirkungen (verlängertes QT-Intervall, *Torsades de pointes*) und dadurch bedingten plötzlichen Herztod erhöhen.

Diese Kombination sollte daher nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln sind besondere Vorsichtsmaßnahmen und Dosisanpassungen erforderlich:

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Fluconazol

Rifampicin

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer um 25 % verminderten AUC und zu einer 20 % verkürzten Halbwertszeit von Fluconazol. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Rifampicin behandelt werden, sollte eine Erhöhung der Fluconazol-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Interaktionsstudien belegen, dass bei oraler Anwendung von Fluconazol zum Essen zusammen mit Cimetidin, Antazida oder nach einer Ganzkörperbestrahlung zur Vorbereitung einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch signifikanten Umfang beeinträchtigt wird.

Wirkungen von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom-P450 (CYP) Isoenzym 2C9 und ein mäßig starker Inhibitor von CYP3A4. Auch das Isoenzym CYP2C19 wird durch Fluconazol gehemmt. Zusätzlich zu den im Folgenden beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht auch bei anderen Substanzen, die durch CYP2C9 oder CYP3A4 metabolisiert werden, bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol ein Risiko, dass die Plasmakonzentration dieser Substanzen ansteigt.

Deshalb sollte bei der Gabe dieser Kombinationen Vorsicht geboten sein, und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Wegen der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol nach dem Absetzen der Therapie 4–5 Tage an (siehe Abschnitt 4.3).

Alfentanil

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol (400 mg) und intravenösem Alfentanil (20 µg/kg), bei gesunden Probanden, erhöhte sich die AUC₁₀ von Alfentanil um das Zweifache höchstwahrscheinlich aufgrund einer Inhibition von CYP3A4. Eine Anpassung der Alfentanil-Dosis kann erforderlich sein.

Amitriptylin, Nortriptylin

Fluconazol verstärkt die Wirkung von Amitriptylin und Nortriptylin. 5- Nortriptylin und/ oder S-Amitriptylin können zu Beginn der Kombinationstherapie und eine Woche danach bestimmt werden. Die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin sollte, falls erforderlich, angepasst werden.

Amphotericin B

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Amphotericin B bei infizierten Mäusen mit intaktem und supprimiertem Immunsystem ergab folgende Ergebnisse: eine geringe additive antimykotische Wirkung bei systemischer Infektion mit *C. albicans*, keine Interaktion bei intrakraniellen Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* und eine antagonistische Wirkung der beiden Arzneimittel bei systemischen Infektionen mit *A. fumigatus*. Die klinische Bedeutung der Ergebnisse dieser Studien ist nicht bekannt.

Antikoagulanzen

Post-Marketing-Untersuchungen bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Warfarin erhielten, ergaben wie bei anderen Azol-Antimykotika, Blutungsereignisse (blaue Flecken, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Teerstuhl) in Assoziation mit verlängerten Prothrombinzeiten. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit bis auf das Zweifache verlängert. Dies ist wahrscheinlich auf die Hemmung des CYP2C9-vermittelten Abbaus von Warfarin zurückzuführen.

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten, muss die Prothrombinzeit engmaschig kontrollieren werden. Eine Anpassung der Warfarin-Dosis kann erforderlich sein.

Benzodiazepine mit kurzer Wirkdauer, z. B. Midazolam, Triazolam

Nach oraler Verabreichung von Midazolam bewirkte Fluconazol einen beträchtlichen Anstieg der Midazolam-Konzentration und eine Verstärkung der psychomotorischen Wirkung. Die gleichzeitige orale Anwendung von Fluconazol 200 mg und Midazolam 7,5 mg führte zu einer Zunahme der AUC und der Halbwertszeit von Midazolam auf das 3,7-fache bzw. das 2,2-fache.

Bei gleichzeitiger oraler Anwendung von Fluconazol 200 mg täglich und 0,25 mg Triazolam nahmen AUC und Halbwertszeit von Triazolam auf das 4,4-fache bzw. das 2,3-fache zu. Eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkung von Triazolam wurde bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol beobachtet. Wenn bei Patienten, die mit Fluconazol behandelt werden, eine gleichzeitige Therapie mit Benzodiazepinen erforderlich ist, sollte eine Reduktion der Benzodiazepin-Dosis in Erwägung gezogen werden, und die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

Carbamazepin

Fluconazol hemmt den Metabolismus von Carbamazepin, so dass ein Anstieg des Serumspiegels von Carbamazepin um 30 % beobachtet wurde. Infolgedessen besteht ein Risiko für Carbamazepin-bedingte Toxizität. Die Dosis von Carbamazepin muss je nach den gemessenen Konzentrationen bzw. den beobachteten Wirkungen angepasst werden.

Kalziumkanalblocker

Bestimmte Kalziumkanalantagonisten (Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Verapamil und Felodipin) werden durch CYP3A4 metabolisiert. Fluconazol hat das Potential die systemische Exposition der Kalziumkanalantagonisten zu steigern. Eine engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse wird empfohlen.

Celecoxib

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol (200 mg täglich) und Celecoxib (200 mg) stiegen C_{max} und AUC von Celecoxib um 68 % bzw. 134 % an. Bei der Kombination mit Fluconazol ist nur die halbe Celecoxib-Dosis erforderlich.

Cyclophosphamid

Gleichzeitige Behandlung mit Cyclophosphamid und Fluconazol führt zu einem Anstieg der Serumwerte von Bilirubin und

Kreatinin. Die Kombination kann angewendet werden, wenn dem Risiko erhöhter Bilirubin- und Kreatininwerte im Serum besondere Beachtung geschenkt wird.

Fentanyl

Ein Fall von tödlich verlaufener Fentanyl-Intoxikation aufgrund einer möglichen Wechselwirkung zwischen Fentanyl und Fluconazol wurde gemeldet. Zudem wurde bei gesunden Probanden nachgewiesen, dass Fluconazol die Elimination von Fentanyl signifikant verlangsamt. Bei erhöhter Fentanyl-Konzentration kann es zu einer Atemdepression kommen. Die Patienten müssen sorgfältig auf das potenzielle Risiko einer Atemdepression überwacht werden. Eine Anpassung der Fentanyl-Dosis kann erforderlich sein.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer

Das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse ist erhöht, wenn Fluconazol gleichzeitig mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern verabreicht wird, die durch CYP3A4 (wie z. B. Atorvastatin und Simvastatin) oder durch CYP2C9 (wie Fluvastatin) abgebaut werden. Wenn eine solche Kombinationstherapie erforderlich ist, muss der Patient auf Symptome von Myopathie und Rhabdomyolyse überwacht und die Kreatinkinase engmaschig kontrolliert werden. HMG-CoA-Reduktase-Hemmer müssen abgesetzt werden, falls ein deutlicher Anstieg der Kreatinkinase erfolgt oder eine Myopathie/Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Immunsuppressiva (Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus)

• Ciclosporin

Fluconazol führt zu einem signifikanten Anstieg der Konzentration und der AUC von Ciclosporin. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol 200 mg täglich und Ciclosporin (2,7 mg/kg/Tag) nahm die AUC von Ciclosporin auf das 1,8-fache zu. Diese Kombination kann angewendet werden, wenn die Ciclosporin-Dosis in Abhängigkeit von der Ciclosporin-Konzentration reduziert wird.

• Everolimus

Obwohl dazu keine in vivo oder in vitro Studien vorliegen, könnte es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Everolimus kommen, da Fluconazol das Isoenzym CYP3A4 hemmt.

• Sirolimus

Fluconazol führt zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus, vermutlich da der Sirolimus-Abbau via CYP3A4 und P-Glykoprotein gehemmt wird. Die Kombination kann angewendet werden, wenn die Sirolimus-Dosis in Abhängigkeit der Wirkung/den gemessenen Konzentrationen angepasst wird.

• Tacrolimus

Fluconazol führt zu einem Anstieg der Serumkonzentration von oral verabreichtem Tacrolimus bis auf das 5-fache. Diese Wirkung beruht auf der Hemmung des Tacrolimus-Abbaus durch CYP3A4 im Darm. Bei intravenöser Gabe von Tacrolimus wurden keine signifikanten Veränderungen der Pharmakokinetik beobachtet. Erhöhte Tacrolimus-Spiegel wurden mit Nephrotoxizität in Zusammenhang

gebracht. Die Dosis von oral verabreichtem Tacrolimus sollte in Abhängigkeit von der Tacrolimus-Konzentration reduziert werden.

Losartan

Fluconazol hemmt die Umwandlung von Losartan in dessen aktiven Metaboliten (E-31 74), der größtenteils für die antagonistische Angiotensin-II-Rezeptor-Wirkung einer Losartan Therapie verantwortlich ist. Bei Patienten unter einer solchen Kombinationstherapie sollte der Blutdruck kontinuierlich überwacht werden.

Methadon

Fluconazol kann die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Eine Anpassung der Methadon-Dosis kann erforderlich sein.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSRA)

Im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Flurbiprofen nahm dessen C_{max} und AUC um 23 % bzw. 81 % bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol zu. Ebenso stieg bei der Kombination von Fluconazol mit racemischem Ibuprofen (400 mg) der C_{max} und der AUC-Wert des pharmakologisch aktiven Isomers [s-(+)-Ibuprofen] um 15 % bzw. 82 % gegenüber der alleinigen Therapie mit racemischem Ibuprofen an.

Obwohl hierzu keine speziellen Studien vorliegen, hat Fluconazol das Potential die systemische Exposition von anderen NSARs zu erhöhen, die durch CYP2C9 abgebaut werden (wie z. B. Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac). Eine engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse und NSAR-bedingte toxische Wirkungen wird empfohlen. Eine Anpassung der NSAR-Dosis kann erforderlich sein.

Phenytoin

Fluconazol hemmt den Abbau von Phenytoin in der Leber. Bei wiederholter intravenöser Verabreichung von 200 mg Fluconazol in Kombination mit 250 mg Phenytoin war die AUC₂₄ von Phenytoin um 75 % und die C_{min} um 128 % erhöht. Im Falle einer Kombinationstherapie muss zur Vermeidung toxischer Phenytoin-Wirkungen die Plasmakonzentration von Phenytoin überwacht werden.

Prednison

Bei einem Lebertransplantatempfänger, der Prednison erhielt, kam es einem Fallbericht zu Folge zu einer akuten Insuffizienz der Nebennierenrinde, als eine dreimonatige Therapie mit Fluconazol abgesetzt wurde. Das Absetzen von Fluconazol verursachte vermutlich eine zunehmende CYP3A4-Aktivität und führte dadurch zu einem beschleunigten Abbau von Prednison. Patienten, die eine Langzeittherapie mit Fluconazol und Prednison erhalten, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, wenn Fluconazol abgesetzt wird.

Rifabutin

Fluconazol führt zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Rifabutin, wodurch die AUC von Rifabutin um bis zu 80 % zunimmt. Es wurde über das Auftreten von Uveitis bei Patienten berichtet, bei denen Fluconazol zusammen mit Rifabutin angewendet worden ist. Bei Anwendung dieser

Kombination muss auf Symptome einer Rifabutin-Toxizität geachtet werden.

Saquinavir

Fluconazol führt zu einem Anstieg der AUC und der C_{max} von Saquinavir um ca. 50 % bzw. 55 %, weil der durch CYP3A4 vermittelte Abbau von Saquinavir in der Leber sowie die Aktivität des P-Glycoproteins inhibiert werden.

Interaktionsstudien mit Saquinavir/Ritonavir liegen nicht vor; möglicherweise sind die Wechselwirkungen noch deutlicher. Eine Anpassung der Saquinavir-Dosis kann erforderlich sein.

Sulfonylharnstoffe

Fluconazol verlängerte bei gesunden Probanden die Serum-Halbwertszeit von gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid, Tolbutamid). Bei gleichzeitiger Anwendung werden häufige Blutzuckerkontrollen und eine entsprechende Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis empfohlen.

Theophyllin

In einer placebokontrollierten Interaktionsstudie senkte die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol 200 mg über 14 Tage die mittlere Plasma-Clearance-Rate von Theophyllin um 18 %.

Patienten, die mit hohen Theophyllin-Dosen behandelt werden oder bei denen andere Gründe für ein erhöhtes Risiko einer Theophyllin-Toxizität bestehen, müssen während der Fluconazol-Therapie auf Anzeichen einer Theophyllin-Toxizität überwacht werden. Die Therapie muss angepasst werden, wenn sich Anzeichen einer Toxizität entwickeln.

Vinca Alkaloide

Obwohl es nicht untersucht wurde, könnte Fluconazol die Plasmalevel von Vinca-Alkaloiden (z. B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen und eine Ursache für Neurotoxizität sein, möglicherweise aufgrund der Hemmwirkung auf CYP3A4.

Vitamin A

Einem Fallbericht zu Folge traten bei einem Patienten, der eine Kombinationstherapie mit all-trans-Retinolsäure (einer sauren Form von Vitamin A) und Fluconazol erhielt, ZNS-bedingte unerwünschte Wirkungen in Form eines Pseudohintumors auf, der nach dem Absetzen von Fluconazol verschwand. Die Kombinationstherapie kann angewendet werden, die Möglichkeit ZNS-bedingter Nebenwirkungen muss aber bedacht werden.

Voriconazol

(CYP2C9 und CYP3A4 Inhibitor)

Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden über einen Tag, dann 200 mg alle 12 Stunden 2,5 Tage) und oralem Fluconazol (400 mg an Tag 1 und 200 mg alle 24 Stunden für 4 Tage) führte bei 8 gesunden männlichen Probanden zu einer durchschnittlichen Zunahme der Werte für C_{max} und AUC_t von Voriconazol von 57 % (90 %-KI: 20 %, 107 %) bzw. 79 % (90 %-KI: 40 %, 128 %).

Wie sehr die Dosis/Verabreichungshäufigkeit von Voriconazol und Fluconazol reduziert werden muss, um diese Wirkung zu vermeiden, wurde nicht nachgewiesen. Eine Überwachung auf Voriconazol-assoziierte

unerwünschte Ereignisse wird empfohlen, wenn Voriconazol sequenziell nach Fluconazol verabreicht wird.

Zidovudin

Fluconazol führt zu einem Anstieg von C_{max} und AUC von Zidovudin um 84 % bzw. 74 %, indem es die orale Zidovudin-Clearance um ca. 45 % reduziert. Die Halbwertszeit von Zidovudin war nach kombinierter Verabreichung mit Fluconazol ebenfalls um ca. 128 % verlängert. Patienten, die diese Kombination erhalten, sollten daher auf die Entwicklung Zidovudin-bedingter Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Reduktion der Zidovudin-Dosis kann in Betracht gezogen werden.

Azithromycin

In einer offenen, randomisierten Dreifach-Crossover-Studie mit 18 gesunden Probanden wurden die Auswirkungen einer oralen Einmaldosis von 1200 mg Azithromycin auf die Pharmakokinetik einer oralen Einmaldosis von 800 mg Fluconazol und die Auswirkung von Fluconazol auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht. Es bestanden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Fluconazol und Azithromycin.

Orale Kontrazeptiva

In zwei Studien wurde die Pharmakokinetik eines kombinierten oralen Kontrazeptivums bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol in mehreren Dosierungsstufen untersucht. In der Studie mit 50 mg Fluconazol wurden keine relevanten Effekte auf den Hormonspiegel festgestellt, während bei 200 mg täglich die AUC-Werte von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. 24 % zunahmen. Es ist daher unwahrscheinlich, dass sich die wiederholte Verabreichung von Fluconazol in diesen Dosierungsstufen auf das kombinierte orale Kontrazeptivum auswirkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die während des ersten Trimenons mit Standarddosierungen (unter 200 mg/Tag) Fluconazol als Einmaldosis oder als Mehr-

fachdosis behandelt wurden, zeigten keine Nebenwirkungen auf den Fötus. Es liegen Berichte über mehrfache kongenitale Anomalien (einschließlich Brachyzephalie, Ohrendysplasie, übergroße vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und humeroradiale Synostose) bei Säuglingen vor, deren Mütter für die Dauer von 3 Monate oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400–800 mg/Tag) wegen Coccidioidomycose behandelt wurden. Der Zusammenhang zwischen diesen Befunden und der Anwendung von Fluconazol ist unklar.

Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Fluconazol in Standarddosierungen sowie als Kurzzeitbehandlung darf in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn dies unbedingt erforderlich ist. Fluconazol in hohen Dosen und/oder in längerfristigen Therapieschemata darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn bei lebensbedrohlichen Infektionen.

Stillzeit

Fluconazol tritt in die Muttermilch über und erreicht dort Konzentrationen, die niedriger sind als diejenigen im Plasma. Bei einmaliger Einnahme von Fluconazol in einer Standarddosis von 200 mg oder weniger kann weiter gestillt werden. Nach wiederholter Anwendung oder nach hohen Fluconazol-Dosen wird Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Fluconazol hatte bei männlichen und weiblichen Ratten keinen Einfluss auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Studien zu den Auswirkungen von Fluconazol auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt.

Die Patienten müssen auf die Möglichkeit hingewiesen werden, dass es unter der Anwendung von Fluconazol zu Schwindelanfällen und Krämpfen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). Sollten diese Symptome auftreten, muss ihnen geraten werden, kein

Fahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten (> 1/10) unerwünschten Reaktionen sind Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Anstieg der Alaninaminotransferase, Anstieg der Aspartataminotransferase, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut und Exanthem.

Die folgenden Unerwünschten Reaktionen wurden während der Behandlung mit Fluconazol beobachtet und mit den angegebenen Häufigkeiten gemeldet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100); Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Pädiatrische Patienten:

Muster und Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen und Laborveränderungen in klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten sind mit denen von Erwachsenen 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: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gab einen Bericht für eine Überdosis von Fluconazol mit gleichzeitigem Auftreten von Halluzinationen und paranoidem Verhalten.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen, Juckreiz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit, Somnolenz	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krämpfe, Schwindel, Parästhesie, Geschmacksveränderungen	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Diarrhoe	Dyspepsie, Blähungen, Obstipation, trockener Mund	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Alaninaminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte Aspartataminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase, Gelbsucht, Erhöhung von Gesamtbilirubin (siehe Abschnitt 4.4)	Hepatozelluläre Schädigung (siehe Abschnitt 4.4), Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis, (siehe Abschnitt 4.4), Hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag (s. Abschnitt 4.4)	Arzneimittel-Exanthem (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute Generalisierte exanthemöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsoödem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber	

Im Falle einer Überdosierung können unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung (gegebenenfalls eine Magenspülung) angezeigt sein.

Da Fluconazol überwiegend renal ausgeschieden wird, könnte ein forciertes Flüssigkeitsvolumen wahrscheinlich die Eliminationsrate erhöhen. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmakonzentrationen um etwa 50 %.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazolderivate.

ATC-Code: J02AC01.

Wirkmechanismus

Fluconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. Seine hauptsächliche Wirkung beruht auf der Inhibition der Cytochrom-P450-vermittelten 14-Alpha-Lanosterol-Demethylierung von Pilzen, ein wichtiger Schritt mit hauptsächlich fungistatischem Effekt. Dies ist ein potenter und selektiver Syntheseinhibitor der Ergosterol-Biosynthese der Pilze. Die Akkumulation von 14-Alpha-Methylsterolen korreliert mit dem anschließenden Ergosterol-Defizit in der Zellmembran der Pilze und ist vermutlich verantwortlich für die antimykotische Aktivität von Fluconazol. Fluconazol ist nachweislich stärker selektiv für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für die verschiedenen Cytochrom-P450-Enzymsysteme von Säugetieren.

Fluconazol in einer Dosierung von 50 mg täglich bis zu 28 Tagen hat nachweislich keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentration von Testosteron bei Männern oder die Steroidkonzentration bei gebärfähigen Frauen. Bei Dosierungen von 200 mg bis 400 mg täglich hat Fluconazol bei gesunden männlichen Probanden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die endogenen Steroidspiegel oder auf die Reaktion im ACTH-Stimulationstest.

Interaktionsstudien mit Antipyrin zeigen, dass die ein- oder mehrmalige Gabe von 50 mg Fluconazol den Stoffwechsel von Antipyrin nicht beeinflusst.

In-vitro-Empfindlichkeit

In vitro weist Fluconazol antimykotische Aktivität gegen die meisten, in der klinischen Praxis häufig vorkommenden *Candida*-Spezies auf (*C. albicans*, *C. parasilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* ist gegenüber einem breiten Spektrum verschiedener Antimykotika empfindlich, während *C. krusei* gegenüber Fluconazol resistent ist.

Fluconazol ist *in vitro* auch gegen *Cryptococcus neoformans* und *Cryptococcus gattii* sowie gegen die endemischen Schimmelpilze *Blastomyces dermatitis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* und *Paracoccidioides brasiliensis* wirksam.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Korrelation

In Tierstudien wurde eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit gegen experimentelle *Candida*-Mykosen festgestellt. In klinischen Studien besteht eine fast lineare 1:1 Korrelation zwischen der AUC und der Dosis von Fluconazol. Auch besteht eine zwar unvollständige, aber direkte Korrelation zwischen der AUC bzw. der Dosis und dem erfolgreichen klinischen Ansprechen bei der Behandlung von Candidosen der Mundhöhle und in einem geringeren Umfang bei Candidämien. Darüber hinaus ist eine Heilung bei denjenigen Infektionen weniger wahrscheinlich, die durch Stämme mit höherer MHK verursacht werden.

Resistenzmechanismen

Candida-Spezies haben eine Reihe von Resistenzmechanismen gegen Azol-Antimykotika entwickelt. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) von Fluconazol für Pilzstämme, die über einen oder mehrere dieser Resistenzmechanismen verfügen, sind hoch. Dies wirkt sich negativ auf die Wirksamkeit *in vivo* und in der klinischen Praxis aus.

Es liegen Berichte über Superinfektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans* vor, diese Spezies sind häufig von Natur aus nicht empfindlich gegenüber Fluconazol (z. B. *Candida krusei*). In solchen Fällen kann eine andere mykotische Therapie erfolgreich sein.

Breakpoints (gemäß EUCAST)

Auf der Grundlage von Analysen pharmakokinetischer/pharmakodynamischer (PK/PD) Daten sowie Daten zur *in-vitro*-Empfindlichkeit und zum klinischen Ansprechen hat das EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) Breakpoints für Fluconazol bei *Candida*-Spezies festgelegt (EUCAST Fluconazole Rational Document (2007)-Version 2). Diese werden in nicht speziesbezogene und speziesbezogene Breakpoints eingeteilt. Die nicht speziesbezogenen Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD-Daten festgelegt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bestimmter Spezies. Die speziesbezogenen Breakpoints gelten für die Spezies, die am häufigsten bei menschlichen Infektionen anzutreffen sind. Diese Breakpoints sind der Tabelle auf Seite 8 zu entnehmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluconazol nach intravenöser oder oraler Gabe sind vergleichbar.

Resorption:

Nach oraler Gabe wird Fluconazol gut resorbiert. Die Plasmaspiegel (und somit die systemische Bioverfügbarkeit) betragen mehr als 90 % der Spiegel, die nach intravenöser Verabreichung erreicht werden. Die orale Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden bei Gabe im Nüchternzustand 0,5 bis 1,5 Stunden nach der Gabe erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind proportional der Dosis. Bei wiederholter, täglicher Einmalgabe werden 90 % des Steady-State-Wertes an Tag 4 oder 5 erreicht.

Durch die Gabe einer Initialdosis am ersten Tag, in Höhe der doppelten normalen Tagesdosis, lässt sich der Anstieg des Plasmaspiegels beschleunigen, so dass schon am zweiten Tag fast 90 % des Steady-State-Wertes erreicht werden.

Anti-mykotikum	Speziesbezogene Breakpoints (S</R>)					Nicht spezies-bezogene Break-pointsA (S</R>)
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsolosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	–	2/4	2/4	2/4

S = empfindlich, R = resistent

A = Nicht speziesbezogene Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD-Daten festgelegt und sind unabhängig von der MHK-Verteilungen bestimmter Spezies. Sie sind nur zur Verwendung bei Keimen gedacht, für die keine spezifischen Breakpoints vorliegen.

– = Resistenztestung nicht empfohlen, da Infektionen mit dieser Spezies mit dem Arzneimittel schlecht behandelbar sind.

IE = („insufficient evidence“) Es liegt kein ausreichendes Evidenzmaterial dafür vor, dass Infektionen mit der fraglichen Spezies mit dem Arzneimittel gut behandelbar sind.

Verteilung:

Das apparente Verteilungsvolumen von Fluconazol entspricht dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung im Plasma ist gering (11–12 %). Fluconazol erreicht eine gute Verteilung in alle untersuchten Körperflüssigkeiten. Die Fluconazol-Spiegel in Speichel und Sputum sind mit den Plasmaspiegeln vergleichbar. Bei Patienten mit einer durch Pilze hervorgerufenen Meningitis beträgt der Fluconazol-Spiegel im Liquor ungefähr 80 % der entsprechenden Werte im Plasma.

Im Stratum corneum der Haut, in der Epidermis/Dermis und im exokrinen Schweiß werden höhere Fluconazol-Konzentrationen erreicht als im Serum. Fluconazol akkumuliert im Stratum corneum. Bei einer Behandlung mit 50 mg Fluconazol einmal täglich betrug die Konzentration des Arzneimittels nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach dem Ende der Behandlung lag die Konzentration bei 5,8 µg/g. Bei einer wöchentlichen Dosierung von 150 mg betrug die Konzentration von Fluconazol im Stratum Corneum nach 7 Tagen 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Verabreichung 7,1 µg/g.

Nach einer wöchentlichen Dosierung von 150 mg über einen Zeitraum von 4 Monaten betrug die Konzentration von Fluconazol in gesunden Nägeln 4,05 µg/g und in erkrankten Nägeln 1,8 µg/g. Sechs Monate nach Abschluss der Behandlung war Fluconazol in den Nagelproben noch immer nachweisbar.

Biotransformation:

Der Abbau von Fluconazol ist gering. Nur 11 % einer radioaktiv markierten Dosis werden im Urin als Metaboliten ausgeschieden.

Fluconazol ist ein selektiver Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Auch das Isoenzym CYP2C19 wird durch Fluconazol gehemmt.

Elimination:

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt ungefähr 30 Stunden. Die Substanz wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, wobei ungefähr 80 % der verabreichten Dosis im Urin als unveränderte Substanz ausgeschieden wird. Die Fluconazol-Clearance ist proportional der Kreatinin-Clearance. Zirkulierende Metabo-

liten wurden nicht nachgewiesen. Die lange Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol bildet die Voraussetzung für die Anwendung einer Einmaldosis zur Behandlung einer *Candida*-Vaginose, sowie die einmal tägliche bzw. einmal wöchentliche Verabreichung bei anderen Indikationen.

Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 20 ml/min) verlängerte sich die Halbwertszeit von 30 auf 98 Stunden. Dies macht eine Dosisreduzierung erforderlich. Fluconazol wird bei einer Hämodialyse sowie, in geringem Maße, bei einer Peritonealdialyse aus dem Blut entfernt. Nach einer dreistündigen Hämodialyse-Sitzung ist ca. 50 % des Fluconazols aus dem Blut entfernt.

Pharmakokinetik bei Kindern:

Pharmakokinetische Daten wurden von 113 pädiatrischen Patienten erhoben, die an 5 Studien teilnahmen: 2 Single-Dose-Studien, 2 Multiple-Dose-Studien und 1 Studie bei unreifen Neugeborenen. Die Daten einer Studie waren nicht interpretierbar, da die Darreichungsform während der Studie geändert wurde. Zusätzliche lagen Daten aus einer Compassionate-Use-Studie vor.

Bei Kindern zwischen 9 Monaten und 15 Jahren wurde nach Verabreichung von Fluconazol in einer Dosierung von 2–8 mg/kg pro Dosis Einheit von 1 mg/kg AUC-Werte von ca. 38 µg × h/ml gemessen. Nach mehrfacher Verabreichung lag die durchschnittliche Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol zwischen 15 und 18 Stunden, und das Verteilungsvolumen betrug etwa 880 ml/kg. Eine längere Plasmaeliminationshalbwertszeit von ca. 24 Stunden trat nach einmaliger Verabreichung auf. Dies ist vergleichbar mit der Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol nach einmaliger Verabreichung von 3 mg/kg i. v. bei Kindern im Alter von 11 Tagen bis 11 Monaten. Das Verteilungsvolumen betrug bei dieser Altersgruppe 950 mg/kg.

Die Erfahrungen mit Fluconazol bei Neugeborenen beschränken sich auf pharmakokinetische Studien mit unreifen Neugeborenen. Zwölf Fühgeborene mit einem mittleren Gestationsalter von ca. 28 Wochen und einem mittleren Geburtsgewicht von 0,9 kg (Spanne 0,75–1,10 kg) erhielten die erste

Dosis durchschnittlich 24 Stunden nach ihrer Geburt (Spanne 9–36 Stunden).

Sieben dieser Patienten durchliefen das vollständige Studienprotokoll, das maximal fünf intravenöse Infusionen mit 6 mg/kg Fluconazol alle 72 Stunden umfasste. Die mittlere Halbwertszeit (in Stunden) betrug 74 (Spanne 44–185) an Tag 1 und nahm mit der Zeit auf einen mittleren Wert von 53 (Spanne 30–131) an Tag 7 und 47 (Spanne 27–68) an Tag 13 ab. Der Mittelwert der Fläche unter der Kurve (in Mikrogramm × h/ml) betrug 271 (Spanne 173–385) an Tag 1, nahm bis Tag 7 auf 490 (Spanne 292–734) zu und ging bis Tag 13 wieder auf 360 (Spanne 167–566) zurück. Das Verteilungsvolumen in (ml/kg) betrug an Tag 1 im Mittel 1183 (Spanne 1070–1470) und nahm im Laufe der Zeit über 1184 (Spanne 510–2130) an Tag 7 auf 1328 (Spanne 1040–1680) an Tag 13 zu.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten:

In einer pharmakokinetischen Studie erhielten 22 Probanden im Alter von 65 Jahren und älter eine orale Einmaldosis Fluconazol von 50 mg. Zehn dieser Patienten wurden gleichzeitig mit Diuretika behandelt. C_{max} betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die mittlere AUC betrug $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$, die mittlere terminale Halbwertszeit 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den entsprechenden Werten bei gesunden jungen männlichen Probanden. Die gleichzeitige Anwendung von Diuretika hatte keinen signifikanten Einfluss auf die AUC- oder C_{max} -Werte. Zudem lagen die Werte für die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), den unverändert im Urin wiedergefundenen Anteil des Arzneimittels (0–24 Stunden, 22 %) und die geschätzte renale Clearance für Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei den älteren Probanden im Allgemeinen unter den Werten der jüngeren Altersgruppen. Die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Patienten ist anscheinend auf die reduzierten Parameter der Nierenfunktion bei dieser Gruppe zurückzuführen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Effekte in nicht-klinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die suffizient über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen, aber wenig Relevanz zum klinischen Gebrauch zeigten.

Kanzerogenität:

Bei Ratten und Mäusen, die 24 Monate oral mit Fluconazol in den Dosierungen 2,5 mg/kg/Tag, 5 oder 10 mg/kg/Tag (ungefähr das 2 bis 7-fache der empfohlenen humantherapeutischen Dosis) behandelt wurden, wurde kein kanzerogenes Potential nachgewiesen. Männliche Ratten, die 5 und 10 mg/kg/Tag erhielten, zeigten eine erhöhte Inzidenz hepatozellulärer Adenome.

Reproduktionstoxizität:

Fluconazol hatte keinen Einfluss auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten, die mit Dosen von 5, 10 oder 20 mg/kg/Tag oral oder 5, 25 oder 75 mg/kg/Tag parenteral behandelt wurden.

Bei 5 oder 10 mg/kg wurden keine Auswirkungen auf die Feten beobachtet. Ein Anstieg der anatomischen Varianten bei den

Feten (überzählige Rippen, Erweiterung des Nierenbeckens) und verzögerte Ossifikation wurden bei Dosen von 25 und 50 mg/kg und höher beobachtet. Bei Ratten, die Dosen von 80 mg/kg bis 320 mg/kg erhielten, war eine erhöhte Embryonensterblichkeit und das Auftreten fetaler Fehlbildungen in Form von deformierten Rippen, Gaumenspalten und abnormer kraniofazialer Ossifikation zu beobachten.

Bei 20 mg/kg oral begann die Geburt mit leichter Verzögerung. Bei 20 mg/kg und 40 mg/kg intravenös wurde bei einigen Tieren der Geburtsverlauf erschwert und verlängert. Die Störungen der Geburt zeigten sich in einer leicht erhöhten Anzahl totgeborener Jungtiere und einer Abnahme der neonatalen Überlebensrate bei dieser Höhe der Dosierung. Die Auswirkungen auf den Geburtsvorgang sind konsistent mit der speziesspezifischen Estrogen-senkenden Wirkung von Fluconazol bei hoher Dosierung. Bei Frauen, die mit Fluconazol behandelt wurden, waren derartige Auswirkungen auf den Hormonhaushalt nicht zu beobachten (siehe Abschnitt 5.1).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf mit keinen anderen Arzneimitteln als den in Abschnitt 6.6 genannten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Glasflaschen: 3 Jahre
Beutel: 2 Jahre
Nach dem ersten Öffnen:
Einzeldosisbehälter. Sofort nach dem ersten Öffnen anwenden.

Nach dem Verdünnen:
Es wird empfohlen, dass Fluconazol Claris separat infundiert wird.

Die chemische und physikalische Stabilität zusammen mit Infusionsflüssigkeiten (siehe 6.6) wurde über 30 Stunden bei 25 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeit und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers und sollten im Normalfall nicht mehr als 24 Stunden bei 2° bis 8 °C betragen, es sei denn die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 30 °C lagern.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Non-PVC-Bag in der Umhüllung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen für das zube-reitete/verdünnte Arzneimittel (siehe Ab-schnitt 6.3.)

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Typ1-Glasflasche, die mit ei-nem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumkappe verschlossen ist.

Non-PVC-Bag aus PPP (Polypropylen)
9 INFU in einer Aluminium-Außenumhüllung.

Packungsgrößen:
1 × 50 ml Flasche, 1 × 100 ml Flasche und
1 × 200 ml Flasche.

Packungsgrößen:
1 × 50 ml Bag, 1 × 100 ml Bag und
1 × 200 ml Bag.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nur zum Einmalgebrauch. Nicht verbrauchte Lösung ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Das Arzneimittel ist vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen zu unterziehen. Nur klare und farb-lose Lösungen dürfen verwendet werden.

Fluconazol Claris 2 mg/ml Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionslösungen kompatibel:

- Glukose 20 %
- Ringer-Lösung
- Hartmann's Lösung
- Kaliumchlorid in Glukose
- Natriumcarbonat 4,2 %
- 0,9 % Natriumchlorid (isotonische Koch-salzlösung)

Eine Verdünnung von Fluconazol Claris 2 mg/ml Infusionslösung vor der Verabrei-chung ist nicht erforderlich. Falls notwen-dig, sollten Fluconazol und die genannten Lösungen über getrennte Infusionsbehälter verabreicht werden. Die beiden Behältnisse sollten mit einem „Y“ Konnektor verbunden werden. Die beiden Lösungen werden so-dann in einer gemeinsamen Leitung ge-mischt und die Verabreichung erfolgt. Die beschriebene Methode wird empfohlen, um etwaige „Überlagerungswirkungen“ zu ver-meiden, wenn die beiden Lösungen für die gesamte Verabreichungsdauer in einem ge-meinsamen Infusionsbehälter gemischt sind.

7. Inhaber der Zulassung

Claris Lifesciences (UK) Limited
Crewe Hall, Golden Gate Lodge
CW1 6UL Crewe, Cheshire
Vereinigtes Königreich

Mitvertrieb:
Pharmore GmbH
Gildestraße 75
49479 Ibbenbüren
Deutschland

8. Zulassungsnummer

71452.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

23.11.2009

10. Stand der Information:

August 2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt