

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 mg Fluconazol in einem 50 ml Infusionsbeutel
200 mg Fluconazol in einem 100 ml Infusionsbeutel
400 mg Fluconazol in einem 200 ml Infusionsbeutel

1 ml der Infusionslösung enthält 2 mg Fluconazol.

1 ml der Infusionslösung enthält 9 mg Natriumchlorid entsprechend 0,154 mmol bzw. 3,54 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Infusionsbeutel mit einer klaren, farblosen Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml wird bei den folgenden Pilzinfektionen angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung von Fluconazol Lyomark 2 mg/ml bei Erwachsenen zur Behandlung von

- Kryptokokkenmeningitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Kokzidioidomykose (siehe Abschnitt 4.4)
- invasiven Candidosen
- Schleimhaut-Candidosen, einschließlich oropharyngeale und ösophageale Candidosen, Candidurien und chronisch-mukokutane Candidosen
- chronisch-atrophischen oralen Candidosen (Mundhöhlenerkrankungen bei Zahnprothesenträgern), wenn zahnhygienische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen.

Anwendung von Fluconazol Lyomark 2 mg/ml bei Erwachsenen zur Prophylaxe von

- rezidivierender Kryptokokkenmeningitis, bei Patienten mit hohem Rezidivpotential
- rezidivierenden oropharyngealen und ösophagealen Candidosen bei AIDS-Patienten mit hohem Rückfallrisiko
- Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie (wie z.B. Patienten unter Chemotherapie bei bösartigen Bluterkrankungen oder Patienten mit hämatopoetischer Stammzell-Transplantation [siehe Abschnitt 5.1]).

Anwendung von Fluconazol Lyomark 2 mg/ml bei termingerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren:

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml wird bei der Behandlung von Schleimhaut-Candidosen (oropharyngeal und ösophageal), invasiven Candidosen und Kryptokokkenmeningitis sowie zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten angewendet. Zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis kann Fluconazol Lyomark 2 mg/ml als Erhaltungstherapie bei Kindern mit hohem Rückfallrisiko (siehe Abschnitt 4.4) eingesetzt werden.

Die Therapie kann begonnen werden, bevor Ergebnisse von Kulturen und andere Laborwerte vorliegen.

Sobald diese Ergebnisse verfügbar sind, sollte die antiinfektive Therapie entsprechend angepasst werden.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung sollte sich an Art und Schweregrad der Pilzinfektion orientieren. Bei Infektionen, bei denen wiederholte Gaben notwendig sind, sollte die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis die klinischen Parameter oder Laborwerte bestätigen, dass die aktive Pilzinfektion abgeklungen ist. Eine unzureichende Behandlungsdauer kann ein

Wiederauftreten der aktiven Pilzinfektion zur Folge haben.

Erwachsene:

Siehe Tabelle 1

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten

Die Dosierung ist in Abhängigkeit der Nierenfunktion anzupassen (siehe *Eingeschränkte Nierenfunktion*).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei einmaliger Verabreichung ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich von Kindern und Jugendlichen), die mehrere Dosen Fluconazol erhalten sollen, sollte abhängig von der für die jeweilige Indikation empfohlenen Tagesdosis eine Anfangsdosis von 50 bis 400 mg verabreicht werden. Im Anschluss an diese initiale Auf-sättigungsdosis sollte sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle orientieren:

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

Patienten mit regelmäßiger Dialysebehandlung sollten nach der Dialyse 100 % der empfohlenen Dosis erhalten. An dialysefreien Tagen sollten die Patienten eine entsprechend Ihrer Kreatinin-Clearance verringerte Dosis erhalten.

Eingeschränkte Leberfunktion

Da nur begrenzte Daten zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, muss Fluconazol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche:

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

Tabelle 1:

Indikation		Dosierung	Behandlungsdauer
Kryptokokkosen	– Behandlung von Kryptokokkenmeningitis	Anfangsdosis: 400 mg an Tag 1. Nachfolgende Dosis: 200 mg bis 400 mg pro Tag	Üblicherweise mindestens 6 bis 8 Wochen. Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann die Tagesdosis auf 800 mg erhöht werden.
	– Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe von Kryptokokkenmeningitis bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko	200 mg pro Tag	Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg
Kokzidioidomykosen		200 mg bis 400 mg	Abhängig vom Patienten 11 bis 24 Monate oder länger. Bei einigen Infektionen und speziell bei Meningeal-Infektionen kann die Gabe von 800 mg pro Tag erwogen werden.
Invasive Candidosen und anderer Candida-Infektionen		Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1. Nachfolgende Dosis: 400 mg pro Tag	Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlung bei Candidämien nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der Candidämie-Symptome noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen.

Fortsetzung auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle 1

Indikation		Dosierung	Behandlungsdauer
Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	– Oropharyngeale Candidosen	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1. Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	– Ösophageale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1. Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	– Candidurie	200 mg bis 400 mg pro Tag	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	– Chronisch-atrophische Candidose	50 mg pro Tag	14 Tage
	– Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg pro Tag	Bis zu 28 Tagen, abhängig vom Schweregrad der Infektion und des zugrundeliegenden Immundefekts sowie der Infektion auch länger.
Rezidivprophylaxe von Schleimhaut-Candidosen bei HIV-Patienten mit hohem Risiko	– Oropharyngeale Candidosen	100 mg bis 200 mg täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit
	– Ösophageale Candidose	100 mg bis 200 mg täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit
Prophylaxe von Candiada-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie		200 mg bis 400 mg	Die Behandlung sollte mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie begonnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder auf > 1000 Zellen/mm ³ angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden.

Wie auch bei den entsprechenden Infektionen bei Erwachsenen, orientiert sich die Behandlungsdauer am klinischen und mykologischen Ansprechen. Fluconazol Lyomark 2 mg/ml wird als tägliche Einmalgabe verabreicht.

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion siehe Dosierung unter „Eingeschränkte Nierenfunktion“. Bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde die Pharmakokinetik von Fluconazol nicht untersucht (zu termingerechten Neugeborenen, die häufig eine primäre renale Unreife aufweisen, siehe den nachfolgenden Abschnitt).

Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (im Alter von 28 Tagen bis 11 Jahren):

Siehe nebenstehende Tabelle 2

Jugendliche (im Alter von 12 bis 17 Jahren):

Der verordnende Arzt muss abhängig vom Körpergewicht und der pubertären Entwicklung beurteilen, welche Dosierung (die Dosierung für Erwachsene oder die Dosierung für Kinder) geeignet ist. Die klinischen Daten zeigen, dass Kinder eine höhere Fluconazol-Clearance aufweisen als Erwachsene. Eine Dosis von 100, 200 und 400 mg bei Erwachsenen entspricht bei Kindern einer Dosis von 3, 6 und 12 mg/kg, um eine vergleichbare systemische Exposition zu erreichen.

Termingerechte Neugeborene (0 bis 27 Tage):

Neugeborene scheiden Fluconazol langsam aus.

Es liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor, die diese Dosierungen bei Neugeborenen unterstützen (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 3

Art der Anwendung

Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten kann Fluconazol Lyomark 2 mg/ml entweder oral oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei einem Wechsel von

der intravenösen zur oralen Verabreichung und umgekehrt ist keine Änderung der Tagesdosis erforderlich.

Die intravenöse Infusion sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von nicht mehr als 10 ml/Minute erfolgen.

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml ist in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung formuliert und jeweils 200 mg (100-ml-Beutel) enthalten 15 mmol Na⁺ und 15 mmol Cl⁻. Da Fluconazol Lyomark 2 mg/ml als verdünnte Natriumchloridlösung erhältlich ist, muss bei Patienten, bei denen die Natrium- und Flüssigkeitszufuhr begrenzt werden muss, die

Tabelle 2:

Indikation	Dosierung	Empfehlungen
– Schleimhaut-Candidosen	Anfangsdosis: 6 mg/kg Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg pro Tag	Die Anfangsdosis kann am 1. Tag verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen
– Invasive Candidosen – Kryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
– Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
– Prophylaxe von Candida-Infektionen bei abwehr-geschwächten Patienten	Dosis: 3 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad und Dauer der vorliegenden Neutropenie (siehe Dosierung bei Erwachsenen)

Tabelle 3:

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

Geschwindigkeit der Flüssigkeitsverabreichung beachtet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Präparates vor Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, verwandte Azolderivate oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

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. 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 auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung *Tinea capitis*

Fluconazol wurde zur Behandlung einer *Tinea capitis* bei Kindern untersucht. Es zeigte sich keine Überlegenheit gegenüber Griseofulvin und die Gesamterfolgsrate lag unter 20 %. Daher sollte Fluconazol Lyomark 2 mg/ml 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, so dass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Tiefe endemische Mykosen

Die Nachweise zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von anderen endemischen Mykosen, wie z. B. *Parakoccidioidomykose*, *lymphokutane Sporotrichose* und *Histoplasmosis* sind begrenzt, so dass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml muss bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Leber und Gallenwege

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

In seltenen Fällen war die Anwendung von Fluconazol Lyomark 2 mg/ml mit einer schwerwiegenden Hepatotoxizität verbunden, die in einigen Fällen zum Tod führte.

Hiervon waren insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankungen betroffen. In den Fällen einer durch Fluconazol ausgelösten Hepatotoxizität ließ sich kein Zusammenhang mit der Tagesdosis, der Behandlungsdauer sowie Alter und Geschlecht des Patienten herstellen. Die Hepatotoxizität war in der Regel nach Absetzen von Fluconazol reversibel.

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.

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 Lyomark 2 mg/ml 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).

Halofantrin

Es wurde gezeigt, dass Halofantrin in der empfohlenen therapeutischen Dosis das QT-Intervall verlängert und ein CYP3A4-Substrat ist. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dermatologische Reaktionen

In seltenen Fällen entwickelten Patienten unter einer Fluconazol-Behandlung exfoliative Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse. AIDS-Patienten neigen bei vielen Arzneimitteln eher zur Ausbildung schwerer Hautreaktionen. Wenn sich bei einem Patienten, der wegen einer oberflächlichen Pilzinfektion behandelt wird, ein auf Fluconazol zurückgeführter Hautausschlag entwickelt, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen, bei denen es zu einem Hautausschlag kommt, müssen sorgfältig beobachtet werden und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald Blasen auftreten oder sich ein *Erythema multiforme* entwickelt.

ckelt, sollte die Behandlung mit diesem Arzneimittel abgebrochen werden. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen, bei denen es zu einem Hautausschlag kommt, müssen sorgfältig beobachtet werden und Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald Blasen auftreten oder sich ein *Erythema multiforme* entwickelt.

Überempfindlichkeit

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

Cytochrom P450

Fluconazol ist ein starker CYP2C9-Inhibitor und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor von CYP2C19. Mit Fluconazol Lyomark 2 mg/ml 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).

Terfenadin

Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosen von weniger als 400 mg/Tag und Terfenadin erhalten, müssen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Fluconazol Lyomark 2 mg/ml

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml enthält 0,154 mmol bzw. 3,54 mg Natrium pro ml Infusionslösung. Ein Infusionsbeutel mit 50 ml, 100 ml bzw. 200 ml Lösung enthält entsprechend 7,7 mmol (177 mg), 15,4 mmol (354 mg) bzw. 30,8 mmol (709 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert:

Astemizol: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Astemizol kann die Clearance von Astemizol verringern. Die resultierende Plasmakonzentration von Astemizol kann zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und selten zu *Torsade de pointes* führen. Die gleichzeitige Gabe von Astemizol und Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Cisaprid: Bei Patienten, die gleichzeitig mit Fluconazol und Cisaprid behandelt wurden, wurde über kardiovaskuläre Effekte einschließlich *Torsade de pointes* berichtet. In einer kontrollierten Studie, in der gleichzeitig einmal täglich 200 mg Fluconazol und viermal täglich 20 mg Cisaprid verabreicht wurden, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Cisaprid und einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. Eine gleichzeitige Behandlung mit Cisaprid und Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Pimozid: Obwohl weder *in vitro* noch *in vivo* beobachtet, könnte die gleichzeitige Gabe von Fluconazol mit Pimozid zu einer Inhibition des Pimozid-Metabolismus führen. Erhöhte Pimozid-Plasmakonzentrationen können zu einer Verlängerung des QT-Intervalls

FLUCONAZOL LYOMARK 2 mg/ml



und selten zu Torsade de pointes führen. Die Komedikation von Fluconazol und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin: Bei Patienten, die mit Azol-Antimykotika in Verbindung mit Terfenadin behandelt wurden, traten infolge einer QT_c-Verlängerung schwere Herzrhythmusstörungen auf. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des QT_c-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 Komedikation zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von Terfenadin. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol in täglichen Dosierungen von 400 mg und Terfenadin oder darüber ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol in Dosierungen unter 400 mg pro Tag und Terfenadin ist eine engmaschige Überwachung der Therapie erforderlich.

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).

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).

Die gleichzeitige Gabe der folgenden Arzneimittel wird nicht empfohlen:

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).

Die gleichzeitige Gabe folgender anderer Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

Rifampicin: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Rifampicin senkte die AUC von Fluconazol um 25 % und verkürzte die Halbwertszeit von Fluconazol um 20 %. Bei Patienten unter gleichzeitiger Rifampicin-Therapie sollte deshalb eine Dosiserhöhung von Fluconazol erwogen werden.

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 (CYP)-450-Isoenzyms 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzyms CYP2C19. Zusätzlich zu den untenstehenden, beobachteten/dokumentierten Interaktionen besteht das Risiko erhöhter Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter und zusammen mit Fluconazol verabreichter Wirkstoffe. Daher sollten solche Kombinationen nur mit Vorsicht angewandt und die Patienten sorgfältig beobachtet werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit halten die Enzym-inhibierenden Effekte von Fluconazol vier bis fünf Tage nach dessen Absetzen an (siehe Abschnitt 4.3).

Alfentanil: Bei gesunden Probanden erhöhte sich bei gleichzeitiger Anwendung von 400 mg Fluconazol und 20 µg/kg Alfentanil (intravenös) die AUC₁₀ von Alfentanil um das 2-Fache; dies ist vermutlich auf die Hemmung von CYP3A4 zurückzuführen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Alfentanil erforderlich.

Amitriptylin, Nortriptylin: Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Amitriptylin oder dem aktiven Metaboliten Nortriptylin führt zu erhöhten Serumkonzentrationen und damit verstärkter Wirkung von Amitriptylin und Nortriptylin. Dies führt zu einem erhöhten Risiko einer Amitriptylin-Toxizität (Toxizität trizyklischer Antidepressiva). Das Überwachen der Amitriptylin- (5-Nortriptylin-, S-Amitriptylin-) Spiegel zu Beginn der Komedikation sowie nach einer Woche kann erforderlich sein. Eventuell sollte eine spätere Dosisreduzierung von Amitriptylin/Nortriptylin erfolgen.

Amphotericin B: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Amphotericin B in infizierten normalen und immunsupprimierten Mäusen zeigte folgende Ergebnisse: Einen kleinen additiven, antimykotischen Effekt auf systemische Infektion mit *C. albicans*, keine Interaktion bei intrakranieller Infektion mit *Cryptococcus neoformans* und einen Antagonismus der beiden Wirkstoffe bei systemischer Infektion mit *A. fumigatus*. Die klinische Bedeutung dieser Studienergebnisse ist bisher nicht bekannt.

Antikoagulanzen: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsergebnisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit standen. 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 zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Warfarin notwendig.

Azithromycin: Eine offene, randomisierte, dreiarmlige Crossover-Studie an 18 gesun-

den Probanden untersuchte den Effekt einer oralen 1200 mg-Dosis Azithromycin auf die Pharmakokinetik einer oralen 800 mg-Einmaldosis Fluconazol. Gleichfalls wurden die Effekte von Fluconazol auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht. Es konnte keine signifikante Interaktion zwischen Fluconazol und Azithromycin festgestellt werden.

Kurzwirksame Benzodiazepine z. B. Midazolam, Triazolam: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte die Gabe von Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration von Midazolam und einer 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. Wenn bei einem mit Fluconazol behandelten Patienten die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen erforderlich ist, ist eine Verringerung der Benzodiazepin-Dosis in Betracht zu ziehen und der Patient entsprechend zu überwachen.

Calciumkanalblocker: Bestimmte Calciumkanalblocker (Nifedipin, Isradipin, Amlodipin und Felodipin) werden durch CYP3A4 metabolisiert. Fluconazol kann als CYP3A4-Inhibitor die systemische Exposition der Calciumkanalblocker erhöhen. Eine engmaschige Überwachung hinsichtlich Nebenwirkungen wird empfohlen.

Carbamazepin: Fluconazol inhibiert den Metabolismus von Carbamazepin und erhöht dessen Serumkonzentration um 30 %. Es besteht das Risiko einer Carbamazepin-Toxizität. Je nach gemessenen Konzentrationen bzw. Effekten kann eine Dosisanpassung von Carbamazepin erforderlich sein.

Celecoxib: Eine gleichzeitige Gabe von Fluconazol (200 mg pro Tag) und Celecoxib (200 mg) führte zu einer um 68 % erhöhten Plasmakonzentration und zu einer um 134 % erhöhten AUC von Celecoxib.

Cyclophosphamid: Die Komedikation von Cyclophosphamid und Fluconazol bewirkt erhöhte Serum-Bilirubin- und -Kreatinin-Werte. 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 Fentanyl kann notwendig werden.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer: Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern, die wie Atorvastatin und Simvastatin über CYP3A4 oder wie Fluvastatin über CYP2C9 metabolisiert werden, ist das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse erhöht. Wenn eine gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, sollten die Patienten hinsichtlich Zeichen und Symptomen einer Myopathie, einer Rhabdomyolyse sowie der Kreatinkinase-Spiegel überwacht werden. Die HMG-CoA-Therapie sollte bei einem merklichen Anstieg der Kreatinkinase-Konzentration oder bei diagnostizierter oder vermuteter Myopathie oder Rhabdomyolyse abgebrochen werden.

Losartan: Fluconazol inhibiert den Metabolismus von Losartan in seinen aktiven Metaboliten (E-3174), der für die meisten während der Therapie mit Losartan auftretenden Angiotensin-II-Rezeptor-antagonistischen Wirkungen verantwortlich ist. Der Blutdruck der Patienten sollte kontinuierlich überwacht werden.

Methadon: Fluconazol kann die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Nichtsteroidale Antirheumatika: Bei Komedikation mit Fluconazol war die C_{max} und die AUC von Flurbiprofen um 23 % bzw. 81 % im Vergleich zur Monotherapie mit Flurbiprofen erhöht. Gleichfalls war bei der Komedikation von Fluconazol und Ibuprofen (400 mg als Racemat) die C_{max} und die AUC des pharmakologisch aktiven Isomers S-(+)-Ibuprofen um 15 % bzw. um 82 % im Vergleich zur Monotherapie mit Ibuprofen (als Racemat) erhöht.

Obwohl dies nicht im Speziellen untersucht wurde, kann Fluconazol die systemische Exposition anderer NSAR, die wie Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam und Diclofenac über CYP2C9 metabolisiert werden, erhöhen.

Es wird eine engmaschige Überwachung auf NSAR-abhängige Nebenwirkungen und Toxizitäten empfohlen. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung der NSAR erforderlich sein.

Orale Kontrazeptiva: Pharmakokinetische Interaktionsstudien mit kombinierten, oralen Kontrazeptiva und Mehrfachdosen Fluconazol ergaben folgende Ergebnisse: 50 mg Fluconazol täglich haben keinen Effekt auf die Hormonspiegel, während 200 mg Fluconazol täglich die AUC von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. 24 % erhöhen. Somit hat die mehrfache Gabe von Fluconazol in diesen Dosierungen wahrscheinlich keinen nachteiligen Effekt auf die Wirksamkeit eines Kombinationspräparates eines oralen Kontrazeptivums.

Phenytoin: Fluconazol inhibiert 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_{max} 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 eines Lebertransplantierten Patienten, der mit Prednison behandelt wurde und nach Absetzen der dreimonatigen Therapie mit Fluconazol eine akute Insuffizienz der Nebennierenrinde entwickelte. Das Absetzen von Fluconazol verursachte wahrscheinlich eine verstärkte CYP3A4-Aktivität, welche den Prednison-Metabolismus erhöhte. Patienten unter Langzeitbehandlung mit Fluconazol und Prednison sollten sorgfältig hinsichtlich Nebenniereninsuffizienz überwacht werden, wenn Fluconazol abgesetzt wird.

Rifabutin: Fluconazol erhöht die Serumkonzentration von Rifabutin, wodurch die AUC von Rifabutin bis zu 80 % erhöht wird. Ferner liegen Berichte über Uveitis bei den Patienten vor, die gleichzeitig Fluconazol und Rifabutin erhielten. Bei einer solchen Komedikation sollten Symptome einer Rifabutin-Toxizität in Betracht gezogen werden.

Saquinavir: Fluconazol erhöht die AUC von Saquinavir um annähernd 50 %, die C_{max} um zirka 55 %, indem es den hepatischen Metabolismus durch CYP3A4- und P-Glycoprotein-Hemmung inhibiert. Interaktionen mit Saquinavir/Ritonavir wurden nicht untersucht und können eventuell ausgeprägter ausfallen. Eine Dosisanpassung von Saquinavir kann erforderlich sein.

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 die Plasmakonzentration von Sirolimus wahrscheinlich durch Inhibition des Metabolismus von Sirolimus durch CYP3A4 und P-Glycoprotein. Diese Komedikation kann bei einer Dosisanpassung verwendet werden, die wiederum von der gemessenen Wirkung bzw. Konzentration abhängt.

Tacrolimus: Fluconazol kann die Serumkonzentration von oral verabreichtem Tacrolimus durch Inhibition des intestinalen Tacrolimus-Metabolismus durch CYP3A4 bis zu 5fach erhöhen. Bei i.v.-Gabe von Tacrolimus wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Änderungen beobachtet. Erhöhte Tacrolimus-Serumspiegel wurden mit Nephrotoxizität assoziiert. Die Dosierung von oral appliziertem Tacrolimus sollte abhängig von der Tacrolimus-Konzentration reduziert werden.

Sulfonylharnstoffe: Fluconazol verlängert bei gesunden Probanden die Serumhalbwertszeit von gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonylharnstoffen (z. B. Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid, Tolbutamid). Häufige Kontrollen des Blutzuckerspiegels und entsprechende Reduzierung der Sulfonylharn-

stoff-Dosis ist bei gleichzeitiger Therapie mit Fluconazol empfohlen.

Theophyllin: In einer plazebokontrollierten 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-Toxizität sollten hinsichtlich Zeichen einer solchen Theophyllin-Toxizität beobachtet werden, während sie Fluconazol erhalten. Die Therapie sollte angepasst werden, sobald sich Zeichen einer Toxizität entwickeln.

Vinca-Alkaloide: Obwohl dies nicht untersucht wurde, kann Fluconazol die Plasmaspiegel von Vinca-Alkaloiden wie Vincristin und Vinblastin erhöhen und zu einer Neurotoxizität führen, die unter Umständen auf einer Inhibition von CYP3A4 gründet.

Vitamin A: Es gibt den berichteten Fall eines Patienten, der eine Kombinationstherapie mit all-trans-Retinoinsäure (der Säureform von Vitamin A) und Fluconazol erhielt. Der Patient entwickelte ZNS-bezogene, unerwünschte Nebenwirkungen in Form von Pseudotumor cerebri, der sich nach Absetzen der Fluconazol-Behandlung zurückbildete. Die Kombination aus Fluconazol und Vitamin A kann verwendet werden, jedoch sollte die Inzidenz ZNS-bezogener, unerwünschter Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Voriconazol CYP2C9- und CYP3A4-Hemmer: Die gleichzeitige orale Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden am I. Tag gefolgt von 200 mg alle 12 Stunden über 2,5 Tage) und Fluconazol (400 mg am I. 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 Nebenwirkungen 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 Kombinations-therapie 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die mit Standarddosen von Fluconazol (unter 200 mg/Tag), als Einzeldosis oder wiederholt, verabreicht während des ersten Trimesters, behandelt wurden, geben keinen Hinweis auf unerwünschte Wirkungen beim Fötus.

Es gibt Berichte über multiple kongenitale Missbildungen (einschließlich Brachycephalie, Dysplasie der Ohren, vergrößerte vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und radiohumorale Synostose) bei Kindern, deren Müttern 3 Monate oder länger hohe Fluconazol-Dosen (400 bis 800 mg/Tag) zur Behandlung einer Kokzidioidomykose verabreicht wurden. Der Zusammenhang zwischen diesen Effekten und Fluconazol ist unklar.

Tierversuche haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Fluconazol darf in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit in Standard-dosen und als Kurzzeithherapie angewendet werden.

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

Stillzeit

Fluconazol geht in die Muttermilch über und erreicht dort niedrigere Konzentrationen als im Plasma. Nach einmaliger Anwendung einer Standarddosis von 200 mg Fluconazol oder weniger kann das Stillen fortgesetzt werden. Nach wiederholter Anwendung oder hohen Fluconazol-Dosen wird vom Stillen abgeraten.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Fluconazol Lyomark 2 mg/ml auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es unter Fluconazol Lyomark 2 mg/ml mitunter zu Schwindelgefühl und Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.8) 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

Die häufigsten Nebenwirkungen ($> 1/10$) sind Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, ein Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase und Hautausschlag.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$)

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)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Behandlung mit Fluconazol Lyomark 2 mg/ml beobachtet:

Siehe Tabelle 4

KINDER UND JUGENDLICHE

Art und Häufigkeit der in klinischen Studien an Kindern aufgetretenen Nebenwirkungen und Laborwertveränderungen sind vergleichbar mit den bei Erwachsenen beobachteten.

4.9 Überdosierung

Fälle von Fluconazol-Überdosierung wurden berichtet, bei denen Halluzinationen und paranoides Verhalten beobachtet wurden. Bei Überdosierung sollte eine symptomatische Therapie durchgeführt werden. Falls erforderlich, zählen dazu auch unterstützende Maßnahmen und eine Magenspülung. Fluconazol wird überwiegend im Urin ausgeschieden. Eine forcierte Diurese kann u. U. eine erhöhte Eliminationsrate bewirken. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmaspiegel um etwa 50 %.

Tabelle 4:

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Schwindelgefühl, Parästhesien, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths		Vertigo	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie
Herzerkrankungen			QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4), Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe	Dyspepsie, Obstipation, Blähungen, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Glutamatpyruvat-transaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalat-Transaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)	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	Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Pruritus, verstärktes Schwitzen, Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Arzneimittelausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Alopezie, Toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), Gesichtssödem, Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit Unwohlsein, Asthenie, Fieber	

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifizierung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate

ATC-Code: J02AC01

Wirkungsmechanismus

Fluconazol ist ein antimykotisches Triazol-Derivat. Sein primärer Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Cytochrom-P450-vermittelten 14- α -Lanosterol-Desmethylierung bei Pilzen, die ein essenzieller Schritt der Ergosterol-Biosynthese von Pilzen ist. Die Akkumulation von 14- α -Methyl-Sterolen korreliert mit dem nachfolgenden Ergosterol-Verlust in der Zellmembran der Pilze und könnte für die antimykotische Wirkung von Fluconazol verantwortlich sein. Es hat sich gezeigt, dass Fluconazol eine höhere Selektivität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für verschiedene Cytochrom-P450-Enzymsysteme bei Säugtieren hat.

Die Gabe von 50 mg täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen hatte keinen Einfluss auf die Serumspiegel von Testosteron bei Männern oder die Steroidkonzentrationen bei Frauen im gebärfähigen Alter.

200 mg bis 400 mg Fluconazol pro Tag haben bei gesunden männlichen Probanden keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die endogenen Steroidspiegel oder die ACTH-stimulierte Reaktion. Interaktionsstudien mit Phenazon zeigen, dass die einmalige oder wiederholte Anwendung von 50 mg Fluconazol dessen Metabolismus nicht negativ beeinflusst.

In vitro Wirkspektrum

Fluconazol weist *in vitro* eine antimykotische Wirksamkeit gegen die meisten klinisch geäußerten *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt ein breites Empfindlichkeitsspektrum und *C. krusei* ist gegen Fluconazol resistent.

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

PK/PD-Beziehung

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1 : 1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in geringeren Maß auch bei Candidämien. Ebenso ist eine Heilungschance bei Infektionen, die durch Stämme mit einer höheren MHK für Fluconazol ausgelöst wurden, weniger wahrscheinlich.

Tabelle 5:

Anti-mykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S ≤ R >)					Spezies-unabhängige Breakpoints ^A S ≤ R >
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	uE	–	2/4	2/4	2/4

S – sensibel, R – resistent

A = Speziesunabhängige Breakpoints wurden überwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bei bestimmten Spezies. Sie gelten nur für Erreger ohne spezifische Breakpoints.

– = Empfindlichkeitstestung nicht empfohlen, da das betreffende Antimykotikum für diese Spezies nur wenig geeignet ist.

uE = Es gibt unzureichende Evidenz dafür, dass die betreffende Spezies ein gutes Ziel für eine Therapie mit diesem Antimykotikum darstellt.

Resistenzmechanismen

Candida-Spezies haben eine Reihe von Resistenzmechanismen gegen Azol-Antimykotika entwickelt.

Pilzstämme, die einen oder mehrere dieser Resistenzmechanismen ausgebildet haben, weisen bekanntermaßen eine hohe minimale Hemmkonzentration (MHK) für Fluconazol auf, was negative Auswirkungen auf die *In vivo* Wirksamkeit und die klinische Wirksamkeit hat.

Es gibt Berichte über Superinfektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*, die oft von Natur aus nicht für Fluconazol empfindlich sind (z.B. *Candida krusei*). In diesen Fällen kann eine alternative antimykotische Therapie notwendig sein.

Breakpoints (gemäß EUCAST)

Ausgehend von einer Analyse der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Daten sowie der Daten zur *in vitro* Empfindlichkeit und zum klinischen Ansprechen hat die EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) Fluconazol-Breakpoints für *Candida*-Spezies festgelegt (EUCAST Fluconazole rational document (2007) – version 2). Diese wurden unterteilt in speziesunabhängige Breakpoints, die überwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt wurden und unabhängig von der MHK-Verteilung bei bestimmten Spezies sind, und speziesabhängige Breakpoints für diejenigen Erreger, die am häufigsten für Infektionen beim Menschen verantwortlich sind. Diese Breakpoints sind in der oben stehenden Tabelle 5 aufgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Fluconazol wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und die Plasmaspiegel (und die systemische Bioverfügbarkeit) betragen mehr als 90 % der Konzentrationen nach intravenöser Gabe. Bei oraler Einnahme wird die Resorption durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden bei nüchternen Patienten zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Plasmakonzentrationen verhalten sich do-

sisproportional. Nach mehrfacher 1-mal täglicher Gabe von Fluconazol werden nach 4 bis 5 Tagen Plasmaspiegel in Höhe von 90 % des Steady State erreicht. Bei Gabe einer Aufsattdosis (an Tag I) in Höhe des Doppelten der üblichen Tagesdosis können an Tag 2 Plasmaspiegel in der Größenordnung von ca. 90 % des Steady States erreicht werden.

Verteilung

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

Fluconazol erzielt eine gute Penetration in alle untersuchten Körperflüssigkeiten. Die Fluconazol-Konzentrationen in Speichel und Sputum sind mit den Plasmakonzentrationen vergleichbar. Bei Patienten mit einer durch eine Pilzinfektion hervorgerufenen Meningitis beträgt der Fluconazol-Spiegel im Liquor ungefähr 80 % der entsprechenden Werte im Plasma.

Fluconazol erreicht im Stratum corneum, in der Epidermis/Dermis und im Schweiß hohe Konzentrationen, die über der Serumkonzentration liegen. Es akkumuliert im Stratum corneum. Unter einer Dosis von 1-mal täglich 50 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende immer noch 5,8 µg/g. Unter einer Dosis von 1-mal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum am 7. Tag 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Dosis immer noch 7,1 µg/g.

Unter einer Dosis von 1-mal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 4 Monaten in gesunden Nägeln 4,05 µg/g und in erkrankten Nägeln 1,8 µg/g. Selbst 6 Monate nach Therapieende war Fluconazol noch in Nagelproben nachweisbar.

Biotransformation

Fluconazol wird nur zu einem geringen Teil metabolisiert. Von einer radioaktiv markierten Dosis werden nur 11 % in veränderter Form im Urin ausgeschieden. Fluconazol ist ein selektiver Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Fluconazol hemmt darüber hinaus auch das Isoenzym CYP2C19.

Ausscheidung

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal ausge-

FLUCONAZOL LYOMARK 2 mg/ml



schieden, wobei etwa 80 % der verabreichten Dosis im Urin als unverändertes Arzneimittel auftreten. Die Fluconazol-Clearance ist proportional zur Kreatinin-Clearance. Es gibt keine Hinweise auf zirkulierende Metaboliten.

Die lange Plasmaeliminationshalbwertszeit ist die Grundlage für die Einzeldosis-Therapie bei Vaginal-Candidosen und die 1-mal tägliche bzw. 1-mal wöchentliche Dosierung bei den anderen Indikationen.

Pharmakokinetik bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 20 ml/min) erhöht sich die Halbwertszeit von 30 auf 98 Stunden. Dementsprechend muss die Dosis reduziert werden. Fluconazol wird durch eine Hämodialyse und in geringerem Maße durch eine Peritonealdialyse eliminiert. Im Rahmen einer 3-stündigen Hämodialyse wurden etwa 50 % der Substanz aus dem Blut entfernt.

Pharmakokinetik bei Kindern

In 5 Studien wurden bei 113 pädiatrischen Patienten Pharmakokinetikdaten erhoben (2 Studien mit Einmalgabe, 2 Studien mit Mehrfachgabe und eine Studie mit Frühgeborenen). Wegen einer Rezepturveränderung nach der Hälfte der Zeit konnten die Ergebnisse einer Studie nicht interpretiert werden. Von einer Compassionate-Use-Studie lagen weitere Daten vor.

Nach Verabreichung von 2 bis 8 mg/kg/Tag Fluconazol an Kinder im Alter von 9 Monaten bis zu 15 Jahren wurde eine AUC von ca. $38 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ pro 1 mg/kg-Einheit der Dosis gefunden. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit bewegte sich zwischen 15 und 18 Stunden und das Verteilungsvolumen nach Mehrfachgabe betrug ca. 880 ml/kg. Nach Einmalgabe wurde eine höhere Eliminationshalbwertszeit von etwa 24 Stunden gefunden. Dies ist vergleichbar mit der Eliminationshalbwertszeit von Fluconazol nach einmaliger i.v.-Gabe von 3 mg/kg an Kinder im Alter von 11 Tagen bis zu 11 Monaten. Das Verteilungsvolumen in dieser Altersgruppe betrug ca. 950 ml/kg.

Die Erfahrungen mit Fluconazol bei Neugeborenen beschränken sich auf Pharmakokinetikstudien bei Frühgeborenen. Bei 12 Frühgeborenen, die im Durchschnitt um die 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden, betrug das Durchschnittsalter bei der ersten Dosis 24 Stunden (9 bis 36 Stunden) und das mittlere Geburtsgewicht 0,9 kg (0,75 bis 1,1 kg). Sieben Patienten beendeten die Studie, in der maximal fünf intravenöse Infusionen von 6 mg/kg Fluconazol alle 72 Stunden erfolgten. Die durchschnittliche Halbwertszeit betrug 74 Stunden (Spanne 44 bis 185) am ersten Tag und erniedrigte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 53 Stunden (Spanne 30 bis 131) am 7. Tag und 47 Stunden (Spanne 27 bis 68) am 13. Tag. Die AUC ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$) betrug 271 (Spanne 173 bis 385) am ersten Tag, erhöhte sich auf durchschnittlich 490 (Spanne 292 bis 734) am 7. Tag und verringerte sich auf durchschnittlich 360 (Spanne 167 bis 566) am 13. Tag. Das Verteilungsvolumen (ml/kg) war 1183 (Spanne 1070 bis 1470)

am ersten Tag und erhöhte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 1184 (Spanne 510 bis 2130) am 7. Tag und 1328 (Spanne 1040 bis 1680) am 13. Tag.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Es wurde eine Pharmakokinetikstudie mit 22 Personen im Alter von 65 Jahren und älter durchgeführt, die orale Einzeldosen von 50 mg Fluconazol erhielten. 10 der Patienten erhielten begleitend Diuretika. Die C_{max} betrug $1,54 \mu\text{g/ml}$ und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden.

Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder C_{max} zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien wurden nur unter Expositionen Auswirkungen beobachtet, die als ausreichend über der Exposition beim Menschen liegend bewertet werden. Diese Tatsache weist auf eine geringe Bedeutung für den klinischen Alltag hin.

Kanzerogenes Potenzial

Bei Mäusen und Ratten, die über 24 Monate mit oralen Dosen von 2,5 mg/kg/Tag, 5 mg/kg/Tag oder 10 mg/kg/Tag (etwa dem 2- bis 7-Fachen der empfohlenen Dosis beim Menschen) behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Fluconazol. Bei männlichen Ratten kam es unter einer Behandlung mit 5 und 10 mg/kg/Tag zu einem vermehrten Auftreten von hepatozellulären Adenomen.

Reproduktionstoxizität

Fluconazol hatte bei männlichen und weiblichen Ratten, die mit oralen Tagesdosen von 5, 10 oder 20 mg/kg oder mit parenteralen Dosen von 5, 25 oder 75 mg/kg behandelt wurden, keinen Einfluss auf die Fertilität.

Unter 5 oder 10 mg/kg zeigten sich keine Auswirkungen auf die Feten; unter 25 und 50 mg/kg und höheren Dosen wurde bei den Feten eine Zunahme anatomischer Varianten (überzählige Rippen, Erweiterung des Nierenbeckens) und eine verzögerte Ossifikation beobachtet. Unter Dosen im Bereich von 80 bis 320 mg/kg war die embryonale Sterblichkeit bei den Ratten erhöht und unter den fetalen Missbildungen wurden verkrümmte („wellenförmige“) Rippen, Gaumenspalten und eine gestörte kraniofaziale Ossifikation beobachtet.

Unter 20 mg/kg per os war das Einsetzen des Geburtsvorgangs leicht verzögert und

bei 20 mg/kg und 40 mg/kg intravenös wurden bei einigen Muttertieren eine Dystokie und ein verlängerter Geburtsvorgang beobachtet. Die Störungen des Geburtsvorgangs unter diesen Dosierungen spiegelten sich in einer leicht erhöhten Zahl an Totgeburten und einer verminderten neonatalen Überlebensrate wider. Derartige Auswirkungen auf den Geburtsvorgang lassen sich durch die für diese Spezies spezifischen östrogen-senkenden Eigenschaften hoher Fluconazol-Dosen erklären. Bei mit Fluconazol behandelten Frauen wurden keine derartigen hormonellen Veränderungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Infusionsbeutel:
4 Jahre.

Dieses Arzneimittel ist für die einmalige Anwendung bestimmt. Nach dem Öffnen muss eventuell nicht verwendete Lösung verworfen werden.

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Zubereitete Lösungen:

Für Fluconazol Lyomark 2 mg/ml Infusionslösungen wurde eine chemisch-physikalische Stabilität von 12 Stunden bei Raumtemperatur nach Herstellung der gebrauchsfertigen Mischungen mit einer der unter Punkt 6.6 aufgeführten Lösungen belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollten die Mischungen sofort verwendet werden. Werden sie nicht sofort verabreicht, so liegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Polypropylenbeutel mit 1 Polypropylenanschluss.

Der Verschluss und die Abreißkappe des Infusionsanschlusses besteht aus Polycarbonat sowie aus einem latex-freien Chlorobutyl-Gummistopfen. Der Infusionsbeutel ist in einen zusätzlichen Polypropylenbeutel eingeschweißt.

Packungen mit 5, 10 oder 20 Infusionsbeutel mit je 50 ml Infusionslösung
Packungen mit 5, 10 oder 20 Infusionsbeutel mit je 100 ml Infusionslösung
Packungen mit 5, 10 oder 20 Infusionsbeutel mit je 200 ml Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor Anwendung visuell prüfen. Nur klare und partikelfreie Lösungen verwenden.

Fluconazol Lyomark 2 mg/ml ist mit den folgenden Lösungen kompatibel:

- a) Glucose 20 %
- b) Ringer-Lösung
- c) Ringer-Lactat-Lösung
- d) Kaliumchlorid in Glucose
- e) Natriumhydrogencarbonat-Lösung 4,2 %
- f) physiologische Kochsalzlösung

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

7. PHARMAZEUTISCHER UNTER- NEHMER

Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Telefon: (089) 45080878-0
Telefax: (089) 45080878-50

8. ZULASSUNGSNUMMER

87053.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29.05.2013

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt