

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 ml Infusionslösung enthalten  
100 mg Fluconazol.

100 ml Infusionslösung enthalten  
200 mg Fluconazol.

200 ml Infusionslösung enthalten  
400 mg Fluconazol.

1 ml Infusionslösung enthält  
2 mg Fluconazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 ml der Infusionslösung enthält  
0,15 mmol (3,5 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose, wässrige Lösung

pH: 4,0–8,0

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fluconazol B. Braun ist bei folgenden Pilzinfektionen indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

Fluconazol B. Braun ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung folgender Erkrankungen:

- Kryptokokken-Meningitis (siehe Abschnitt 4.4)
- Kokzidioidomykose (siehe Abschnitt 4.4). Invasive Candidosen.
- Schleimhaut-Candidosen (einschließlich oropharyngealer Candidose, ösophagealer Candidose, Candidurie und mukokutaner Candidose),
- Chronisch-atrophische orale Candidose (Prothesenstomatitis), wenn eine topische Behandlung mit verstärkter Zahnhygiene nicht ausreicht.

Fluconazol B. Braun ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe folgender Erkrankungen:

- Rezidive einer Kryptokokken-Meningitis bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko.
- Rezidive einer oropharyngealen oder ösophagealen Candidose bei HIV-infizierten Patienten mit hohem Rezidivrisiko.
- Candida-Infektionen bei Patienten mit lang anhaltender Neutropenie (z. B. Patienten mit malignen Blutkrankheiten, die eine Chemotherapie erhalten, oder Patienten mit Transplantation hämatopoetischer Stammzellen) (siehe Abschnitt 5.1).

Fluconazol B. Braun ist indiziert bei termingerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, älteren Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren:

Fluconazol B. Braun wird angewendet zur Behandlung von Schleimhaut- (oropharyngealen, ösophagealen) Candidosen, invasiven Candidosen und Kryptokokken-Meningitiden sowie zur Prophylaxe von Candida-Infektionen bei immungeschwächten Patienten. Fluconazol B. Braun kann auch als Erhaltungstherapie zur Prävention von Rezidi-

ven einer Kryptokokken-Meningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die offiziellen Richtlinien zum ordnungsgemäßen Gebrauch antimykotischer Wirkstoffe sind zu beachten.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosis richtet sich nach der Art und dem Schweregrad der Infektion. Die Behandlung von Infektionen, die eine wiederholte Verabreichung erforderlich machen, ist so lange fortzusetzen, bis die klinischen Parameter oder die Laboregebnisse zeigen, dass die aktive Infektion beseitigt ist. Eine zu kurze Behandlungsdauer kann zu Rezidiven der aktiven Infektion führen.

#### Erwachsene

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Die Dosierung ist in Abhängigkeit von der Nierenfunktion anzupassen (siehe „Eingeschränkte Nierenfunktion“).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Fluconazol B. Braun wird überwiegend im Urin als unveränderte Substanz ausgeschieden. Bei einmaliger Verabreichung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten (einschließlich pädiatrischer Patienten) mit eingeschränkter Nierenfunktion, die mehr als 1 Dosis Fluconazol erhalten werden, sollte eine Initialdosis von 50 mg bis 400 mg in Abhängigkeit von der empfohlenen Tagesdosis für die betreffende Indikation verabreicht werden. Nach dieser initialen Aufsattdosis wird eine Tagesdosis (je nach Indikation) gemäß folgender Tabelle empfohlen:

Tabelle 2

Kreatinin-Clearance (ml/Minute)	Prozentualer Anteil 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 dialysefreien Tagen 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 Abschnitte 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 mykologischen Ansprechen. Fluconazol B. Braun wird einmal täglich 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. (Dosierung bei termingerechten Neugeborenen, die häufig zunächst noch eine unreife Nierenfunktion aufweisen, siehe unten).

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

Siehe Tabelle 3 auf Seite 3

#### 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. Klinischen Daten zufolge ist die Fluconazol-Clearance bei Kindern höher als bei Erwachsenen. 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.

#### Termingerechte Neugeborene (0 bis 27 Tage):

Neugeborene scheiden Fluconazol nur langsam aus. Die folgenden Dosierungsempfehlungen für termingerechte Neugeborene beruhen auf nur wenigen pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3

#### Art der Anwendung

Anwendung als Infusion: Fluconazol kann allgemein oral oder mittels intravenöser Infusion verabreicht werden; die Applikationsroute hängt vom klinischen Zustand des Patienten ab. Eine Veränderung der Tagesdosis ist beim Übergang von der intravenösen zur oralen Route oder umgekehrt nicht erforderlich.

Bei intravenöser Infusion sollte eine Infusionsrate von 10 ml/min nicht überschritten werden. Zur Herstellung von Fluconazol B. Braun Infusionslösung wird Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verwendet, d. h. pro 200 mg Fluconazol (eine 100-ml-Flasche) sind je 15 mmol Na<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup> enthalten. Wegen dieser Formulierung von Fluconazol B. Braun als verdünnte Natriumchloridlösung ist bei Patienten mit Natrium- oder Flüssigkeitsrestriktion besonders auf die Verabreichungsgeschwindigkeit zu achten.

Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Azolderivate oder einen der sonstigen Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 aufgeführt sind.

Bei Patienten, die wiederholt Fluconazol B. Braun in einer Dosierung von 400 mg pro Tag oder mehr erhalten, ist die gleichzeitige

Tabelle 1

Indikation		Dosierung	Behandlungsdauer
<b>Kryptokokkose</b>	– Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis	Aufsättigungsdosis: 400 mg an Tag 1 Dosierung ab Tag 2: 200 mg bis 400 mg täglich	In der Regel mindestens 6 bis 8 Wochen. Bei lebensbedrohenden Infektionen kann die Tagesdosis auf 800 mg gesteigert werden.
	– Erhaltungstherapie zur Prävention von Rezidiven einer Kryptokokken-Meningitis bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko	200 mg täglich	Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg.
<b>Kokzidioidomykose</b>		200 mg bis 400 mg	11 Monate bis zu 24 Monate oder länger in Abhängigkeit vom Einzelfall. Bei manchen Infektionen, insbesondere bei Beteiligung der Meningen, kann eine Tagesdosis von 800 mg in Erwägung gezogen werden.
<b>Invasive Candidose</b>		Aufsättigungsdosis: 800 mg an Tag 1 Dosierung ab Tag 2: 400 mg täglich	Im Allgemeinen wird bei Candidämie empfohlen, die Behandlung nach der ersten negativen Blutkultur und dem Abklingen der Candidämie-bedingten Zeichen und Symptome noch 2 Wochen fortzusetzen.
<b>Behandlung von Schleimhaut-Candidosen</b>	– Oropharyngeale Candidose	Aufsättigungsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Dosierung ab Tag 2: 100 mg bis 200 mg täglich	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem kann die Behandlung länger fortgesetzt werden.
	– Ösophageale Candidose	Aufsättigungsdosis: 200 bis 400 mg an Tag 1 Dosierung ab Tag 2: 100 mg bis 400 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.
	– Chronisch-atrophische Candidose	50 mg täglich	14 Tage
	– Chronische mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg täglich	Bis zu 28 Tage. In Abhängigkeit von der Schwere der Infektion bzw. der zugrunde liegenden Immunschwäche und der Infektion kann eine längere Behandlungsdauer indiziert sein.
<b>Rezidivprophylaxe nach Schleimhaut-Candidose bei HIV-infizierten Patienten mit hohem Rezidivrisiko</b>	– Oropharyngeale Candidose	100 bis 200 mg täglich oder 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.
<b>Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit lang anhaltender Neutropenie</b>		200 bis 400 mg	Die Behandlung sollte einige Tage vor dem zu erwartenden Einsetzen der Neutropenie eingeleitet und nach der Rückkehr der Neutrophilenzahlen auf Werte über 1.000 Zellen/mm <sup>3</sup> noch 7 Tage fortgesetzt werden.

Verabreichung von Terfenadin kontraindiziert. Grundlage hierfür sind die Ergebnisse einer Multiple-Dose-Interaktionsstudie. Fluconazol darf nicht gemeinsam mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und durch das Enzym CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid, Astemizol, Pimozid, Chinidin und Erythromycin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Tinea capitis

Fluconazol wurde als Mittel zur Behandlung von *Tinea capitis* bei Kindern geprüft. Es hat sich als nicht überlegen gegenüber Griseo-

fulvin erwiesen; die Gesamterfolgsrate lag unter 20 %. Fluconazol B. Braun sollte daher bei *Tinea capitis* nicht angewendet werden.

##### Kryptokokkosen

Daten, die die Wirksamkeit von Fluconazol bei Kryptokokkosen mit anderer Lokalisation (z. B. pulmonale oder kutane Kryptokokkosen) belegen, liegen nur in begrenztem Umfang vor. Dosierungsempfehlungen sind daher nicht möglich.

##### Tiefe endemische Mykosen

Belegmaterial für die Wirksamkeit von Fluconazol bei anderen Formen endemischer Mykosen wie z. B. Parakokzidioidomykose, lymphokutane Sporotrichose und Histoplas-mose liegt nur in begrenztem Umfang vor.

Spezifische Dosierungsempfehlungen sind daher nicht möglich.

##### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist Fluconazol B. Braun mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

##### Hepatobiliäre Störungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist Fluconazol B. Braun mit Vorsicht anzuwenden.

Fluconazol wird mit seltenen Fällen schwerwiegender Lebertoxizität bis hin zu Todesfällen in Verbindung gebracht; betroffen sind insbesondere Patienten mit schweren Grundkrankheiten. Bei den Patienten mit Fluconazol-assoziiierter Hepatotoxizität war

Tabelle 3

Indikation	Dosierung	Empfehlungen
– Schleimhaut-Candidose	Initialdosis: 6 mg/kg Dosis ab Tag 2: 3 mg/kg täglich	Die Initialdosis kann am ersten Tag angewendet werden, um schneller das Fließgleichgewicht zu erreichen.
– Invasive Candidose – Kryptokokken-Meningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg täglich	In Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere.
– Erhaltungstherapie zur Prävention von Rezidiven einer Kryptokokken-Meningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg täglich	In Abhängigkeit von der Erkrankungsschwere.
– Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei immun-geschwächten Patienten	Dosis: 3 bis 12 mg/kg täglich	In Abhängigkeit von Ausmaß und Dauer der induzierten Neutropenie (siehe Dosierungsempfehlungen für erwachsene Patienten).

Tabelle 4

Altersgruppe	Dosierung	Empfehlungen
Termingerechte Neugeborene (0 bis 14 Tage)	Gleich hohe Dosen auf mg/kg-Basis wie für Säuglinge, Kleinkinder und ältere Kinder, aber nur alle 72 Stunden.	Eine Maximaldosis von 12 mg/kg alle 72 Stunden sollte nicht überschritten werden.
Termingerechte Neugeborene (15 bis 27 Tage)	Gleich hohe Dosen auf mg/kg-Basis wie für Säuglinge, Kleinkinder und ältere Kinder, aber nur alle 48 Stunden.	Eine Maximaldosis von 12 mg/kg alle 48 Stunden sollte nicht überschritten werden.

keine Korrelation mit der Gesamttagesdosis, der Behandlungsdauer, dem Geschlecht oder dem Alter der Patienten erkennbar. Die Fluconazol-bedingte Hepatotoxizität ist gewöhnlich nach dem Absetzen der Therapie reversibel.

Patienten mit pathologischen Leberfunktionstests während einer Fluconazol-Therapie müssen engmaschig auf die Entwicklung schwerwiegender Leberschäden überwacht werden.

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

#### Herz-Kreislauf-System

Manche Azol-Derivate, darunter auch 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 z. B. strukturellen Herzkrankheiten, Störungen des Elektrolytgleichgewichts und Begleitbehandlungen, die möglicherweise zu den toxischen Wirkungen beitragen.

Bei Patienten mit den genannten potenziell arrhythmogenen Störungen ist Fluconazol mit Vorsicht anzuwenden. Die gleichzeitige Verabreichung anderer Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern und durch das Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) abge-

baut werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Halofantrin

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

#### Hautreaktionen

Manche Patienten entwickelten unter Fluconazol exfoliative Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom). 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, und wenn es zu bullösen Hautreaktionen kommt oder ein Erythema multiforme auftritt, muss die Behandlung abgebrochen werden.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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 B. Braun und Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Brei-

te, die durch CYP2C9, CYP2C19 oder CYP3A4 abgebaut werden, muss der Patient überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Terfenadin

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol in Dosen unter 400 mg täglich und Terfenadin muss der Patient sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Sonstige Bestandteile

Die Infusionslösung enthält ca. 3,54 mg Natrium pro ml. Dies ist bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät zu berücksichtigen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

**Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist ebenfalls kontraindiziert:**

#### • Cisaprid:

Über kardiale Ereignisse, darunter *Torsades de pointes*, bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten wurde berichtet. In einer kontrollierten Studie wurde festgestellt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol 200 mg einmal täglich und Cisaprid 20 mg viermal täglich der Plasmaspiegel von Cisaprid signifikant anstieg und das QTc-Intervall länger wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### • Terfenadin:

Das Auftreten schwerwiegender Herzrhythmusstörungen infolge einer Verlängerung des QTc-Intervalls bei Patienten, die Azol-Antimykotika in Verbindung mit Terfenadin erhalten hatten, gab Anlass zur Durchführung entsprechender Interaktionsstudien. In einer Studie wurde unter Fluconazol 200 mg/die keine Verlängerung des QTc-Intervalls nachgewiesen. In einer weiteren Studie, in der die Patienten Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg und 800 mg täglich erhielten, führte die Anwendung von Fluconazol in Dosierungen ab 400 mg/die zu einem signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichtem Terfenadin. Die Kombination von Fluconazol in Dosen von 400 mg oder darüber und Terfenadin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol in Dosen unter 400 mg/die und Terfenadin ist der Patient sorgfältig zu überwachen.

#### • Astemizol (CYP3A4-Substrat):

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Astemizol reduziert die Clearance von Astemizol. Die daraus folgenden erhöhten Astemizol-Konzentrationen können eine QT-Verlängerung hervorrufen 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:

Wenngleich keine *In-vitro*- oder *In-vivo*-Studien zu dieser Frage vorliegen, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol und Pimozid eine Hemmung



des Pimozid-Abbaus zu erwarten. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid können eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirken und in seltenen Fällen *Torsades de pointes* auslösen. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Pimozid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- **Chinidin:**

Zwar liegen auch hierzu weder *In-vitro*- noch *In-vivo*-Studien vor, doch könnte die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Chinidin den Abbau von Chinidin hemmen. Die Anwendung von Chinidin wird mit QT-Verlängerungen und seltenen Fällen von *Torsades de pointes* in Verbindung gebracht. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- **Erythromycin:**

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Erythromycin kann potenziell 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 Arzneimittel kann nicht empfohlen werden:**

- **Halofantrin:**

Fluconazol kann durch seine Hemmwirkung auf CYP3A4 einen Anstieg der Halofantrin-Plasmakonzentration bewirken. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Halofantrin kann potenziell das Risiko für kardiotoxische Komplikationen (Verlängerung des QT-Intervalls, *Torsades de pointes*) und somit auch für den 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 um 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, in Kombination mit Cimetidin oder Antazida oder nach einer Ganzkörperbestrahlung zur Vorbereitung einer Knochenmarkstransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch signifikantem Umfang beeinträchtigt wird.

Wirkungen von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom-P450-Isoenzym 2C9 (CYP2C9) und

ein mäßig starker Inhibitor von CYP3A4. Auch das Isoenzym CYP2C19 wird durch Fluconazol gehemmt. Außer den im Folgenden genannten beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht auch bei anderen Substanzen, die durch CYP2C9 oder CYP3A4 abgebaut werden, bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol ein Risiko, dass die Plasmakonzentration dieser Substanzen ansteigt. Bei Anwendung dieser Kombinationen ist daher Vorsicht geboten, und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden. Wegen der langen Halbwertszeit von Fluconazol (siehe Abschnitt 4.3) dauert die Enzym-hemmende Wirkung der Substanz nach dem Absetzen der Therapie noch 4–5 Tage an.

- **Alfentanil:**

Während der gleichzeitigen Anwendung von Fluconazol (400 mg) und intravenösem Alfentanil (20 µg/kg) bei gesunden Probanden verdoppelte sich die AUC<sub>10</sub> von Alfentanil, wahrscheinlich als Folge der CYP3A4-Hemmung. 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 vor und eine Woche nach Beginn der Kombinationsbehandlung gemessen werden. Falls erforderlich, sollte die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin angepasst werden.

- **Amphotericin B:**

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Amphotericin B bei infizierten Mäusen mit intaktem und supprimiertem Immunsystem ergab Folgendes: 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 unbekannt.

- **Antikoagulantien:**

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 mit Fluconazol und Antikoagulantien vom Cumarin-Typ behandelt werden, ist die Prothrombinzeit engmaschig zu kontrollieren. 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-Konzentra-

tionen und eine Verstärkung der psychomotorischen Wirkungen. 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 Anwendung von Fluconazol 200 mg täglich und Triazolam 0,25 mg oral nahmen AUC und Halbwertszeit von Triazolam auf das 4,4-Fache bzw. das 2,3-Fache zu. Unter der Kombination von Triazolam und Fluconazol wurde eine Verstärkung und Verlängerung der Wirkungen von Triazolam 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 entsprechend überwacht werden.

- **Carbamazepin:**

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

- **Kalziumkanalblocker:**

Bestimmte Kalziumkanalantagonisten (Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Verapamil und Felodipin) werden durch CYP3A4 abgebaut. Fluconazol kann potenziell die systemische Exposition gegenüber den Kalziumkanalantagonisten steigern. Engmaschige Überwachung auf unerwünschte Ereignisse wird empfohlen.

- **Celecoxib:**

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol (200 mg täglich) und Celecoxib (200 mg) stiegen C<sub>max</sub> und AUC von Celecoxib um 68 % bzw. 134 % an. Bei 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 Fentanyldosis 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, deren Abbau durch CYP3A4 (wie z. B. bei Atorvastatin und Simvastatin) oder CYP2C9 (wie bei Fluvastatin) katalysiert wird. Wenn eine derartige Kombination erforderlich ist, muss der Patient auf Symptome von Myopathie und Rhabdomyolyse überwacht und die Kreatinkinase engmaschig kontrolliert werden. Die 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/die) 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:**

Da Fluconazol das Isoenzym CYP3A4 hemmt, kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Everolimus führen. *In-vivo*- oder *In-vitro*-Studien hierzu liegen nicht vor.

##### **• Sirolimus:**

Fluconazol führt zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Sirolimus; diese Wirkung beruht vermutlich auf einer Hemmung des Sirolimus-Abbaus via CYP3A4 und P-Glykoprotein. Die Kombination kann angewendet werden, wenn die Sirolimus-Dosis in Abhängigkeit von 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 via 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-3174), der größtenteils für die Angiotensin-II-antagonistische 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.

#### **• Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs):**

Im Vergleich zu Flurbiprofen allein nahmen dessen  $C_{\max}$  und AUC um 23 % bzw. 81 % zu, wenn gleichzeitig Fluconazol verabreicht wurde. Ebenso stieg bei 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. Spezielle Studien liegen hierzu nicht vor, doch ist Fluconazol in der Lage, die systemische Exposition gegenüber 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 AUC<sub>24</sub> von Phenytoin um 75 % vergrößert 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 zufolge zu einer akuten Insuffizienz der Nebennierenrinde, als eine dreimonatige Therapie mit Fluconazol abgesetzt wurde. Das Absetzen von Fluconazol verursachte vermutlich eine Zunahme der 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 unter Fluconazol plus Rifabutin berichtet. 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 der Substanz in der Leber sowie die Aktivität von P-Glykoprotein inhibiert wird. Interaktionsstudien mit Saquinavir/Ritonavir liegen nicht vor; möglicherweise sind die Wechselwirkungen noch stärker ausgeprägt. Eine Anpassung der Saquinavir-Dosis kann erforderlich sein.

##### **• Sulfonharnstoffe:**

Fluconazol verlängerte bei gesunden Probanden die Serum-Halbwertszeit von

gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonharnstoffen (Glibenclamid, Glipizid, Chlorpropamid und Tolbutamid). Bei Anwendung einer derartigen Kombination werden häufige Blutzuckerkontrollen und eine entsprechende Reduktion der Sulfonharnstoff-Dosis empfohlen.

##### **• Theophyllin:**

In einer plazebokontrollierten Interaktionsstudie senkte die gleichzeitige Gabe von 200 mg Fluconazol über 14 Tage die mittlere Plasma-Clearance 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 solchen Toxizität überwacht werden, und die Behandlung ist gegebenenfalls anzupassen.

##### **• Vinca-Alkaloide**

Fluconazol führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel der Vinca-Alkaloide (z. B. Vincristin und Vinblastin) und kann eine Ursache für Neurotoxizität sein, möglicherweise aufgrund einer Hemmwirkung auf CYP3A4. Studien hierzu liegen nicht vor.

##### **• Vitamin A**

Einem Fallbericht zufolge 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 Kombination kann angewendet werden, doch sollte an die Möglichkeit ZNS-bedingter Nebenwirkungen gedacht werden.

##### **• Voriconazol (CYP2C9 and CYP3A4 inhibitor):**

Die gleichzeitige Verabreichung von oralem Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden für 1 Tag, dann 200 mg alle 12 Stunden für 2,5 Tage) und oralem Fluconazol (400 mg an Tag 1, dann 200 mg alle 24 Stunden für 4 Tage) führte bei 8 gesunden männlichen Probanden zu einer Zunahme der Werte für  $C_{\max}$  und AUC<sub>τ</sub> von Voriconazol um durchschnittlich 57 % (90%-KI: 20 %, 107 %) bzw. 79 % (90%-KI: 40 %, 128 %). Es wurde nicht nachgewiesen, wie stark die Dosis und/oder die Verabreichungshäufigkeit von Voriconazol und Fluconazol reduziert werden muss, um diese Wirkung zu vermeiden. Bei Anwendung von Voriconazol im Anschluss an Fluconazol wird eine Überwachung auf Voriconazol-assoziierte unerwünschte Ereignisse empfohlen.

##### **• 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 Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen überwacht werden. Eine Reduktion der Zidovudin-Dosis kann in Erwägung 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 Auswirkungen 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 Auswirkungen 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 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Daten von mehreren Hundert schwangeren Frauen, die während des ersten Trimenons mit Standarddosen von Fluconazol (unter 200 mg/Tag) als Einmaldosis oder Mehrfachdosis behandelt wurden, zeigten keine Nebenwirkungen auf den Fetus.

Es liegen Berichte über multiple kongenitale Anomalien (einschließlich Brachyzephalie, Ohrdysplasie, übergroße vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und humeroradiale Synostose) bei Kindern vor, deren Mütter für die Dauer von drei Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400–800 mg/Tag) gegen Kokzidioidomykose behandelt wurden. Der Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und der Anwendung von Fluconazol ist unklar.

In Tierstudien wurde Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Fluconazol in Standarddosen und als Kurzzeitbehandlung darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Fluconazol in hohen Dosen und/oder als Langzeitbehandlung darf während der Schwangerschaft nur bei lebensbedrohenden Infektionen angewendet werden.

##### Stillzeit

Fluconazol tritt in die Muttermilch über und erreicht dort Konzentrationen, die niedriger sind als im Plasma. Nach einmaliger Gabe einer Standarddosis von 200 mg Fluconazol oder weniger kann weiter gestillt werden. Nach wiederholter Anwendung oder hohen Dosen von Fluconazol wird vom Stillen abgeraten.

##### Fertilität

Fluconazol hatte bei Rattenmännchen und -weibchen keine negativen Auswirkungen 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 B. Braun auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Die Patienten müssen auf die Möglichkeit hingewiesen werden, dass ihnen während der Behandlung mit Fluconazol B. Braun schwindelig wird oder sie Anfälle erleiden (siehe Abschnitt 4.8). Falls derartige Symptome auftreten, muss ihnen geraten werden, kein Fahrzeug zu lenken und keine Maschinen 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 (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000),

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

##### Kinder und Jugendliche:

Muster und Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse und Laborveränderungen in klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten sind den Ergebnissen bei 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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

Es liegen Berichte über Fälle von Fluconazol-Überdosierung mit gleichzeitigem Auftreten von Halluzinationen und paranoidem Verhalten vor.

##### Behandlung

Im Fall einer Überdosierung kann eine symptomatische Therapie (mit supportiven Maßnahmen und gegebenenfalls mit Magenspülung) angezeigt sein.

Fluconazol wird hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Von einer forcierten Volumendiurese ist eine Beschleunigung der Aus-

scheidung zu erwarten. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmakonzentration um etwa 50 %.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate  
ATC-Code: J02A C01

##### Wirkmechanismus

Fluconazol ist ein Triazol-Antimykotikum. Seine Wirkung beruht hauptsächlich auf der Inhibition der Cytochrom-P-450-vermittelten 14-Alpha-Lanosterol-Demethylierung bei den Pilzen; diese stellt einen wesentlichen Schritt in deren Ergosterol-Biosynthese dar. Die Akkumulation von 14-Alpha-Methylsterolen korreliert mit dem anschließenden Ergosterol-Defizit in der Zellmembran der Pilze und ist verantwortlich für die antimykotische Aktivität von Fluconazol. Fluconazol ist nachweislich stärker selektiv für die Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für die verschiedenen Cytochrom-P-450-Enzymsysteme von Säugetieren.

Fluconazol in einer Dosierung von 50 mg täglich über bis zu 28 Tage hat nachweislich keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentration von Testosteron bei Männern oder die Steroidkonzentration bei gebärfähigen Frauen. In 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 (darunter *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *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 dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* und *Paracoccidioides brasiliensis* wirksam.

##### Pharmakokinetisch/pharmakodynamische Korrelationen

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 klinischen Ansprechen von Candidosen der Mundhöhle und, in geringerem Umfang, Candidämien auf die Behandlung. Ebenso ist eine Heilung bei denjenigen Infektionen weniger wahrscheinlich, die durch Stämme mit höherer MHK verursacht werden.



Tabelle 5

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindel, Störungen der Geschmacksempfindung	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			Torsades de pointes (s. Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (s. Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Erhöhte Alaninaminotransferase (s. Abschnitt 4.4), erhöhte Aspartataminotransferase (s. Abschnitt 4.4) und erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (s. Abschnitt 4.4)	Cholestase (s. Abschnitt 4.4), Gelbsucht (s. Abschnitt 4.4), Bilirubin-Anstieg (s. Abschnitt 4.4)	Leberversagen (s. Abschnitt 4.4), Leberzellnekrose (s. Abschnitt 4.4), Hepatitis (s. Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (s. Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (s. Abschnitt 4.4)	Arzneimittel-Exanthem (s. Abschnitt 4.4), Urtikaria (s. Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) (s. Abschnitt 4.4), STEVENS-JOHNSON-Syndrom (s. Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematische Pustulose (s. Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsoödem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung, Unwohlsein, Asthenie, Fieber	

## Resistenzmechanismen

*Candida*-Spezies haben eine Reihe von Resistenzmechanismen gegen Azol-Antimykotika entwickelt. Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK-Werte) von Fluconazol für Pilzstämmen, 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 nicht empfindlich gegenüber Fluconazol (so z. B. *Candida krusei*). In solchen Fällen kann eine andere antimykotische Therapie erforderlich 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. Erstere wurden hauptsächlich auf der Basis

von PK/PD-Daten festgelegt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung bestimmter Spezies, Letztere gelten für diejenigen Spezies, die am häufigsten bei menschlichen Infektionen anzutreffen sind. Diese Breakpoints sind aus Tabelle 6 ersichtlich.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluconazol nach intravenöser und oraler Verabreichung 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 Verabreichung

Tabelle 6

Anti-mykotikum	Speziesbezogene Breakpoints (S≤/R>)					Nicht speziesbezogene Breakpoints <sup>A</sup> (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 (Susceptible), R = Resistent

A = Nicht speziesbezogene Breakpoints wurden hauptsächlich auf der Basis von PK/PD-Daten festgelegt und sind unabhängig von der MHK-Verteilung 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 Medikament gut behandelbar sind.

erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind dosisproportional. Bei wiederholter einmal täglicher Verabreichung werden 90 % des Steady-State-Wertes an Tag 4 oder 5 erreicht. Durch Gabe einer Aufsättigungsdosis (an Tag 1) in Höhe der doppelten normalen Tagesdosis lässt sich der Anstieg des Plasmaspiegels beschleunigen, so dass schon an Tag 2 fast 90 % des Steady-State-Wertes erreicht werden.

#### Verteilung

Das apparente Verteilungsvolumen von Fluconazol entspricht etwa dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung ist niedrig (11–12 %).

Fluconazol penetriert gut 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 cerebrospinalis ungefähr 80 % der entsprechenden Werte im Plasma.

Im Stratum corneum der Haut, in der Epidermis/Dermis und im ekkrinen Schweiß werden höhere Fluconazol-Konzentrationen erreicht als im Serum. Fluconazol reichert sich im Stratum corneum an. Bei 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 wurden immer noch 5,8 µg/g gemessen. Bei Behandlung mit 150 mg einmal wöchentlich betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum am 7. Behandlungstag 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Dosis 7,1 µg/g.

Die Konzentration von Fluconazol in Finger- und Fußnägeln betrug nach 4-monatiger Behandlung mit 150 mg einmal wöchentlich 4,05 µg/g bei gesunden und 1,8 µg/g bei kranken Nägeln; in Nagelproben, die 6 Monate nach Behandlungsende gewonnen wurden, war Fluconazol noch in messbaren Konzentrationen nachweisbar.

#### Biotransformation

Der Abbau von Fluconazol ist gering. Lediglich 11 % einer radioaktiv markierten Dosis werden als Metaboliten im Urin 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 rund 30 Stunden. Die Substanz wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, wobei ca. 80 % der verabreichten Dosis als unveränderte Substanz im Urin erscheinen. Die Fluconazol-Clearance ist proportional der Kreatinin-Clearance. Zirkulierende Metaboliten 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 Dosisreduktion erforderlich. Fluconazol wird bei einer Hämodialyse sowie, in geringerem Maße, bei einer Peritonealdialyse aus dem Blut entfernt. Während einer dreistündigen Hämodialyse-Sitzung werden ca. 50 % Fluconazol aus dem Blut eliminiert.

#### 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. Zusätzlich lagen Daten aus einer Compassionate-Use-Studie vor.

Bei Kindern zwischen 9 Monaten und 15 Jahren wurden nach Verabreichung von Fluconazol in einer Dosierung von 2–8 mg/kg pro Dosisseinheit 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. Nach einmaliger Verabreichung war die Plasmaeliminationshalbwertszeit länger: ca. 24 Stunden. 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 etwa 950 ml/kg.

Die Erfahrungen mit Fluconazol bei Neugeborenen beschränken sich auf pharmakokinetische Studien mit unreifen Neugeborenen. Zwölf Frühgeborene mit einem mittleren Gestationsalter von rund 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 darüber eine orale Einmaldosis Fluconazol in Höhe von 50 mg. Zehn dieser Patienten wurden gleichzeitig mit Diuretika behandelt. C<sub>max</sub> betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Die mittlere AUC betrug 76,4 ± 20,3 µg × h/ml, die mittlere terminale Halbwertszeit 46,2 Stunden. Diese pharmakokine-

tischen 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<sub>max</sub>-Werte. Zudem lagen die Werte für die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), den unverändert im Urin wiedergefundenen Anteil des Arzneimittels (0–24 Std., 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 somit offenbar auf die reduzierten Parameter der Nierenfunktion bei dieser Gruppe zurückzuführen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

#### Kanzerogenität

Bei Mäusen und Ratten, die 24 Monate oral mit Fluconazol in den Dosierungen 2,5, 5 oder 10 mg/kg/die (ungefähr das 2- bis 7-fache der empfohlenen humantherapeutischen Dosis) behandelt wurden, wurde kein kanzerogenes Potenzial nachgewiesen. Männliche Ratten, die 5 und 10 mg/kg/die 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 und 20 mg/kg/die oral oder 5, 25 oder 75 mg/kg/die parenteral behandelt wurden.

Unter 5 oder 10 mg/kg waren keine Auswirkungen auf die Feten zu beobachten. Dagegen nahm die Zahl der Feten mit anatomischen Varianten (überzählige Rippen, Erweiterung des Nierenbeckens) und verzögerter Ossifikation unter Dosen von 25 mg/kg, 50 mg/kg und darüber zu. 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.

Unter 20 mg/kg oral begann die Geburt mit leichter Verzögerung, und unter 20 mg/kg und 40 mg/kg intravenös war bei einigen Tieren der Geburtsverlauf erschwert und verlängert. Die Störungen der Geburt spiegelten sich in einer leicht erhöhten Anzahl totgeborener Jungtiere und in einer Abnahme der neonatalen Überlebensrate bei diesen Dosierungsgruppen. 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**

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

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnet:  
2 Jahre.

Nach Anbruch des Behältnisses:  
Das Arzneimittel muss unmittelbar nach Anbruch des Behältnisses verwendet werden. Siehe auch Abschnitt 6.6.

Nach vorschriftsmäßiger Verdünnung:  
Für Mischungen mit den in Abschnitt 6.6 genannten Lösungen wurde chemische und physikalische Stabilität für 72 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht einfrieren.  
Nach Anbruch des Behältnisses/Verdünnung:  
Lagerungsbedingungen nach Verdünnung der Arzneimittellösung: siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml wird in Flaschen aus LDPE (Polyethylen niedriger Dichte) angeboten.  
Inhalt: 50 ml, 100 ml und 200 ml.  
Packungsgrößen: 10, 20 oder 50 Flaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Das Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Flasche und Restinhalt sind nach Gebrauch zu werfen. Angebrochene Flaschen nicht nochmals anschließen.

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

Vor der Applikation muss visuell geprüft werden, ob das Produkt frei von Verfärbungen und Partikeln ist. Es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden. Nicht verwenden, wenn die Flasche beschädigt ist.

Flaschen nicht miteinander verbinden. Ein solcher Gebrauch kann zu einer Luftembolie durch Aspiration von Luft aus dem leeren Primärbehälter führen, bevor der Inhalt des Sekundärbehältnisses vollständig infundiert ist.

Die Lösung ist mit sterilen Instrumenten und unter Anwendung von geeigneten asepti-

schen Methoden zu verabreichen. Das Infusionsbesteck sollte im Voraus mit Lösung gefüllt werden, um zu vermeiden, dass Luft in das System gelangt.

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml ist als intravenöse Infusion mit einer maximalen Infusionsrate von 10 ml/min zu verabreichen.

Fluconazol B. Braun 2 mg/ml ist mit den folgenden Lösungen kompatibel:

- a) Glucose 200 mg/ml Infusionslösung (falls verfügbar)
- b) Ringer-Infusionslösung
- c) Hartmann-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung (falls verfügbar)
- d) 20 mEq/l Kaliumchlorid-Lösung in 50 mg/ml Glucoselösung (falls verfügbar)
- e) Natriumbicarbonat 84 mg/ml (8,4 %) Infusionslösung (falls verfügbar)
- g) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung
- h) Sterofundin ISO Infusionslösung (falls verfügbar)

Fluconazol kann durch einen bereits liegenden Venenzugang mit einer der oben genannten Flüssigkeiten infundiert werden. Zwar sind bislang keine spezifischen Inkompatibilitäten festgestellt worden, doch wird nicht empfohlen, Fluconazol vor dem Infundieren mit einem anderen Arzneimittel zu mischen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen, Deutschland

**Postanschrift:**  
34209 Melsungen, Deutschland

Tel.: +49-5661-71-0  
Fax: +49-5661-71-45 67

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

69716.00.00

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

29.04.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

09.2013

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt