

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Fluconazol-GRY 2 mg/ml
Infusionslösung*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Ein ml Infusionslösung enthält 2 mg Fluconazol.

50 ml Infusionslösung enthalten 100 mg Fluconazol.

100 ml Infusionslösung enthalten 200 mg Fluconazol.

200 ml Infusionslösung enthalten 400 mg Fluconazol.

Sonstige Bestandteile:

Ein ml Infusionslösung enthält 0,15 mmol (3,5 mg) Natrium (als Chlorid).

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

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Fluconazol wird bei den folgenden Pilzinfektionen angewendet (siehe Abschnitt 5.1):

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von:

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

nische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen.

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung wird angewendet bei Erwachsenen zur Prophylaxe von:

- rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Patienten mit hohem Rezidivpotential.
- rezidivierenden oropharyngealen und ösophagealen Candidosen bei Patienten mit HIV-Infektion und 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-GRY 2 mg/ml Infusionslösung bei termingerecht Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren:

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung 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-GRY 2 mg/ml Infusionslösung* 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 Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

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 unten

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung wird überwiegend im Urin als unveränderte Substanz ausgeschieden. 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 Aufsattdosis 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,

Indikationen		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.
Kokzidioidomykose		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		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

Indikationen		Dosierung	Behandlungsdauer
Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	– Oropharyngeale Candidose	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 Tage, abhängig vom Schweregrad der Infektion und des zugrundeliegenden Immundefekts sowie der Infektion auch länger.
Rezidivprophylaxe von Schleimhaut-Candidosen bei HIV-Patienten mit hohem Rezidivrisiko	– Oropharyngeale Candidose	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 Candida-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 > 1.000 Zellen/mm ³ angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden.

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.

Wie auch bei den entsprechenden Infektionen bei Erwachsenen orientiert sich die Behandlungsdauer am klinischen und mykologischen Ansprechen. **Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung** 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

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 auf Seite 3

Art der Anwendung

Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten kann **Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung** entweder oral oder als intra-

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

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 <i>Candida</i> -Infektionen bei abwehr-geschwächten Patienten	Dosis: 3 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig von Schweregrad und Dauer der vorliegenden Neutropenie (siehe Dosierung bei Erwachsenen).

Altersgruppe	Dosierung	Empfehlungen
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.

schwindigkeit der Flüssigkeitsverabreichung beachtet werden.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels, 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-GRY 2 mg/ml Infusionslösung*-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-GRY 2 mg/ml Infusionslösung* nicht bei *Tinea capitis* angewendet werden.

Kryptokokkose

Die Nachweise zur Wirksamkeit von Fluconazol bei der Behandlung von Kryptokokken 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. *Parakozidiodomykose*, *lymphokutane Sporotrichose* und *Histoplasmose* sind begrenzt, so dass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren

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

Leber und Gallenwege

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

In seltenen Fällen war die Anwendung von Fluconazol mit einer schwerwiegenden He-

patotoxizität 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 schwerkranke Patienten mit vielfältigen verzerrenden Risikofaktoren wie strukturellen Herzerkrankungen, Elektrolytanomalien und Begleitmedikationen, die ebenfalls ursächlich gewesen sein könnten.

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung 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 QTc-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 Flucon-

azol 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.

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-GRY 2 mg/ml Infusionslösung* 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).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 15,4 mmol (354 mg) Natrium pro 100 ml Lösung. Das muss bei Patienten unter kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert:

Cisaprid (CYP3A4-Substrat)

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurden kardiale Ereignisse einschließlich *Torsade de pointes* beschrieben. In einer kontrollierten Studie, in der 1-mal täglich 200 mg Fluconazol zusammen mit 4-mal täglich 20 mg Cisaprid verabreicht wurde, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Cisaprid-Plasmakonzentration und zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls. Die gleichzeitige Behandlung mit Cisaprid und Fluconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin

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

Tag und Terfenadin muss die Behandlung engmaschig überwacht werden.

Astemizol

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

Pimozid

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

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 Gabe 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 Anwendung 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).

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

Rifampicin

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

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-Isoenzym 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzym CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

Alfentanil

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

Amitriptylin, Nortriptylin

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

Amphotericin B

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

Antikoagulantien (CYP2C9-Substrat)

Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (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.

Benzodiazepine (kurzwirksam), z. B. Midazolam, Triazolam

Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. 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 wurden 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.

Carbamazepin

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

Calciumkanalblocker

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

Celecoxib

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

Cyclophosphamid

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

Fentanyl

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

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse steigt, wenn Fluconazol gleichzeitig

mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren verabreicht wird, die über CYP3A4 metabolisiert werden, z.B. Atorvastatin und Simvastatin, oder über CYP2C9, wie Fluvastatin.

Wenn die gleichzeitige Anwendung als notwendig erachtet wird, müssen die Patienten auf Symptome einer Myopathie und Rhabdomyolyse beobachtet und die Kreatinkinase-Konzentrationen überwacht werden. Die Behandlung mit dem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor sollte bei einem deutlichen Anstieg der Kreatinkinase-Konzentrationen oder bei Nachweis oder Verdacht auf eine Myopathie oder Rhabdomyolyse abgebrochen werden.

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

Ciclosporin

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

Everolimus

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

Sirolimus

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

Tacrolimus

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

Losartan

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

Methadon

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

Nichtsteroidale Antirheumatika

Bei gemeinsamer Verabreichung mit Fluconazol war die C_{max} und AUC von Flurbiprofen im Vergleich zur alleinigen Verab-

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

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

Phenytoin

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

Prednison

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

Rifabutin

Fluconazol erhöht die Serumkonzentration von Rifabutin, wodurch die AUC von Rifabutin um bis zu 80 % erhöht wird. Es gab Berichte über Fälle von Uveitis bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Rifabutin erhielten. Bei einer Kombinationstherapie müssen Symptome einer Rifabutin-Toxizität in Betracht gezogen werden.

Saquinavir

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

Sulfonylharnstoffe

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

Theophyllin

In einer placebokontrollierten Wechselwirkungsstudie führte die Verabreichung von 200 mg Fluconazol für 14 Tage zu einer 18%igen Abnahme der mittleren Plasmaclearance von Theophyllin. Patienten, die hohe Dosen Theophyllin erhalten haben oder sonst einem erhöhten Risiko einer Theophyllintoxizität unterliegen, müssen solange sie Fluconazol erhalten, auf Anzeichen von Theophyllintoxizität überwacht werden. Wenn Anzeichen einer Toxizität auftreten, muss die Therapie angemessen angepasst werden.

Vinca-Alkaloide

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

Vitamin A

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

Voriconazol

(CYP2C9- und CYP3A4-Hemmer)

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

Zidovudin

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

Azithromycin

Eine offene, randomisierte, dreiarmlige Cross-over-Studie an 18 gesunden Probanden untersuchte den Einfluss einer oralen Einzeldosis von 1.200 mg Azithromycin auf die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 800 mg Fluconazol sowie den Einfluss von Fluconazol auf die Pharmakokinetik

von Azithromycin. Es wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Fluconazol und Azithromycin beobachtet.

Orale Kontrazeptiva

Es wurden zwei Pharmakokinetikstudien zu einem kombinierten oralen Kontrazeptivum und wiederholter Verabreichung von Fluconazol durchgeführt. In der Studie mit 50 mg Fluconazol ergaben sich keine relevanten Auswirkungen auf die Hormonspiegel, während 200 mg pro Tag die AUC von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. 24 % erhöhten. Die wiederholte Gabe von Fluconazol in diesen Dosierungen hat demnach wahrscheinlich keinen nachteiligen Einfluss auf die Wirksamkeit des kombinierten oralen Kontrazeptivums.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten von mehreren Hundert schwangeren Frauen, die mit einer Standarddosis von Fluconazol (weniger als 200 mg/Tag) als Einzeldosis oder wiederholter Dosis während des ersten Trimenons behandelt wurden, zeigten keine Nebenwirkungen beim Fetus.

Es wurden Fälle von multiplen, kongenitalen Anomalien (einschließlich Brachycephalie, Ohrendysplasie, vordere Riesenfontanelle, Femurbeugung und Radio-humeral Synos-

tose) bei Kindern, deren Mütter für die Dauer von mindestens 3 Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400 bis 800 mg/Tag) gegen Kokzidioidomykose behandelt wurden, berichtet. Ob zwischen diesen Fällen und der Anwendung von Fluconazol ein Zusammenhang besteht, ist unklar.

In Tierversuchen wurde 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 geringeren Dosen als in Plasma in die Muttermilch über. Nach einer Einzeldosis Fluconazol 200 mg oder weniger kann das Stillen fortgesetzt werden. Nach wiederholter Anwendung oder hoher Dosen von Fluconazol wird das Stillen nicht empfohlen.

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-GRY 2 mg/ml Infusionslösung* auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es unter *Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung* 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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter einer Behandlung mit Fluconazol in den folgenden Häufigkeiten beobachtet und beschrieben: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100; < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000; < 1/100); selten (≥ 1/10.000; < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Alaninaminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Aspartataminotransferase (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)	Arzneimittelausschlag (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsoedem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber	

Kinder und Jugendliche

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

4.9 Überdosierung

Es gab Fälle von Fluconazol-Überdosierungen, bei denen zugleich über Halluzinationen und paranoides Verhalten berichtet wurde.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**ATC-Klassifizierung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol Derivate.

ATC-Code: J02A C01.

Wirkungsmechanismus

Fluconazol ist ein antimykotisches Triazol-Derivat. Sein primärer Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Cytochrom-P450-vermittelten 14- α -Lanosterol-Demethylierung 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 Säugetieren hat.

Die Gabe von 50 mg Fluconazol pro Tag über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen hatte keinen Einfluss auf die Testosteron-Plasmakonzentrationen bei Männern oder die Steroidkonzentrationen bei Frauen im gebärfähigen Alter. 200 mg bis 400 mg Fluconazol pro Tag hat bei gesunden männlichen Probanden keinen klinisch relevanten Einfluss auf die endogenen Steroidspiegel oder eine ACTH-stimulierte Reaktion. Wechselwirkungsstudien mit Phenazon zeigen, dass die einmalige oder wiederholte Verabreichung von 50 mg Fluconazol dessen Metabolismus nicht negativ beeinflusst.

In-vitro-Wirksamkeit

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 ende-

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints ($S \leq R >$)					Spezies-unabhängige Breakpoints ^A $S \leq R >$
	<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.

mischen Schimmelpilze *Blastomyces dermatiditis*, *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.

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 speziesabhängige 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 aufgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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 dosisproportional. 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 1) 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 von Fluconazol entspricht im Wesentlichen 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 liegt der Fluconazol-Spiegel im Liquor bei 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 $\mu\text{g/g}$ und 7 Tage nach Behandlungsende immer noch 5,8 $\mu\text{g/g}$. Unter einer Dosis von 1-mal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum am 7. Tag 23,4 $\mu\text{g/g}$ und 7 Tage nach der zweiten Dosis immer noch 7,1 $\mu\text{g/g}$.

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.

Elimination:

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal ausgeschieden, 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 1 Studie mit Frühgeborenen). Wegen einer Änderung bei der Formulierung im Studienverlauf lassen sich die Ergebnisse einer Studie nicht interpretieren. Weitere Daten liegen aus einer Compassionate-Use-Studie vor.

Nach Verabreichung von 2 bis 8 mg/kg/Tag Fluconazol an Kinder im Alter zwischen 9 Monaten und 15 Jahren wurde eine AUC von ca. 38 µg × h/ml je 1-mg/kg-Einheit der Dosis beobachtet. Die durchschnittliche Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol bewegte sich zwischen 15 und 18 Stunden und das Verteilungsvolumen betrug nach Mehrfachgabe ca. 880 ml/kg. Nach Einmalgabe wurde eine höhere Fluconazol-Plasmaeliminationshalbwertszeit von etwa 24 Stunden beobachtet. Diese ist vergleichbar mit der Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol nach einmaliger i.v.-Gabe von 3 mg/kg an Kinder im Alter von 11 Tagen bis 11 Monaten. Das Verteilungsvolumen betrug in dieser Altersgruppe 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 (Spanne 9 bis 36 Stunden) und das mittlere Geburtsgewicht 0,9 kg (Spanne 0,75 bis 1,1 kg). 7 Patienten beendeten die Studie, in der maximal 5 intravenöse Infusionen von 6 mg/kg Fluconazol im Abstand von 72 Stunden verabreicht wurden. Die durchschnittliche Halbwertszeit (Stunden) betrug 74 (Spanne 44 bis 185) an Tag 1 und verringerte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 53 (Spanne 30 bis 131) an Tag 7 und 47 (Spanne 27 bis 68) an Tag 13. Die Fläche unter der Kurve (Mikrogramm × h/ml) betrug 271 (Spanne 173 bis 385) an Tag 1 und erhöhte sich auf durchschnittlich 490 (Spanne 292 bis 734) an Tag 7 mit anschließender Verringerung auf durchschnittlich 360 (Spanne 167 bis 566) an Tag 13. Das Verteilungsvolumen (ml/kg) betrug 1.183 (Spanne 1.070 bis 1.470) an Tag 1 und erhöhte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 1.184 (Spanne 510 bis 2.130) an Tag 7 und 1.328 (Spanne 1.040 bis 1.680) an Tag 13.

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 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei 76,4 ± 20,3 µg × 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 2–7-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 parente-

ralen 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 wurden 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 östrogensenkenden 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

Wasser für Injektionszwecke,
Natriumchlorid,
Salzsäure (zur pH Einstellung),
Natriumhydroxid (zur pH Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, ausgenommen den in Abschnitt 6.6 genannten, vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre (25 ml, 50 ml, 100 ml oder 200 ml)

Nach dem ersten Öffnen:

Wenn die Öffnungsmethode das Risiko einer mikrobiellen Kontamination nicht ausschließt, muss das Produkt aus mikrobiologischen Gründen sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, unterliegen Lagerzeit und Bedingungen nach Anbruch des Produkts der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare Typ 1 Glasflasche, mit einem Bromobutylgummistopfen und einer Aluminiumkappe verschlossen.

Packungsgrößen:

1 × 25 ml, 1 × 50 ml, 1 × 100 ml und 1 × 200 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendete Lösung oder Abfall müssen, in Übereinstimmung mit den lokalen Anforderungen entsorgt werden.

Das Produkt muss vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung untersucht werden. Nur klare und farblose oder leicht verfärbte Lösung darf verwendet werden.

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten kompatibel:

- a. Glucose 20 %, wenn verfügbar
- b. Ringer Lösung, wenn verfügbar
- c. Hartmann Lösung, wenn verfügbar
- d. Kaliumchlorid in Glucose, wenn verfügbar
- e. Natriumcarbonat 4,2 %, wenn verfügbar
- f. 0,9 % Natriumchlorid (isotonisches Kochsalz), wenn verfügbar

Kompatibilität ist nur für einen kurzen Zeitraum gezeigt worden (10 Minuten).

Fluconazol-GRY 2 mg/ml Infusionslösung muss vor der Verabreichung nicht verdünnt werden. Falls erforderlich, sollte Fluconazol und die oben erwähnten Lösungen über separate Infusionsbehältnisse verabreicht werden. Die zwei Behälter sollten über eine „Y“ Verbindung verbunden werden. Die zwei Lösungen werden dann in einer Leitung vermischt und verabreicht. Die oben genannte Methode wird empfohlen, um Einflüsse wie den „Überlagerungseffekt“ zu vermeiden, wenn die zwei Lösungen über die gesamte Dauer der Verabreichung in einem Behältnis vermischt vorliegen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

70406.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Juni 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin