

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluconazol Hikma 2 mg/ml Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

50 ml/100 ml Durchstechflasche:

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Fluconazol.

50 ml/100 ml der Infusion (Durchstechflasche) enthalten 100 mg/200 mg Fluconazol.

200 ml Plastikbeutel:

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Fluconazol.

200 ml der Infusion (Beutel) enthalten 400 mg Fluconazol.

Sonstiger Bestandteil: 354 mg Natrium/100 ml Lösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### Anwendung von Fluconazol Hikma bei Erwachsenen zur Behandlung von

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

#### Anwendung von Fluconazol Hikma bei Erwachsenen zur Prophylaxe von

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

#### Anwendung von Fluconazol Hikma bei termingerechten Neugeborenen, Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren:

Fluconazol Hikma 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 Hikma 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 Anwendung

### Dosierung

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

### Erwachsene:

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 Meningen-Infektionen kann die Gabe von 800 mg pro Tag erwogen werden.
Invasive Candidosen und anderer <i>Candida</i> -Infektionen		Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 400 mg pro Tag	Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlung bei Candidämien nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der

			Candidämie-Symptome noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen.
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	200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose) Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Candidurie	200 mg bis 400 mg pro Tag	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Chronisch-atrophische Candidose	50 mg pro Tag	14 Tage
	- Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg pro Tag	Bis zu 28 Tagen, abhängig vom Schweregrad der Infektion und des zugrundeliegenden Immundefekts sowie der Infektion auch länger
Rezidivprophylaxe von Schleimhaut-Candidosen bei HIV-Patienten mit hohem Rezidivrisiko	- Oropharyngeale Candidose	100 mg bis 200 mg täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit
	- Ösophageale Candidosen	100 mg bis 200 mg täglich oder 200 mg 3-mal wöchentlich	Bei Patienten mit chronischer Immunsuppression auf unbestimmte Zeit
Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen		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 <sup>3</sup> angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden.
--	--	--	--

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

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

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

### Kinder und Jugendliche

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

Wie auch bei den entsprechenden Infektionen bei Erwachsenen, orientiert sich die Behandlungsdauer am klinischen und mykologischen Ansprechen. Fluconazol Hikma 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):*

<b><u>Indikation</u></b>	<b><u>Dosierung</u></b>	<b><u>Empfehlungen</u></b>
- Schleimhaut-Candidosen	Anfangsdosis: 6 mg/kg	Die Anfangsdosis kann am 1. Tag verabreicht werden, um schneller

	Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg pro Tag	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 abwehrgeschwächten Patienten	Dosis: 3 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig von Schweregrad und Dauer der vorliegenden Neutropenie (siehe Dosierung bei Erwachsenen)

*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).

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

Art der Anwendung

Abhängig vom klinischen Zustand des Patienten kann Fluconazol Hikma entweder oral oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung und umgekehrt ist keine Änderung der Tagesdosis erforderlich.

Die intravenöse Infusion sollte mit einer Infusionsgeschwindigkeit von nicht mehr als 10 ml/Minute erfolgen. Fluconazol Hikma ist in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung formuliert und jeweils 200 mg (100-ml- Durchstechflasche) enthalten 15 mmol Na<sup>+</sup> und 15 mmol Cl<sup>-</sup>. Da Fluconazol Hikma als verdünnte Natriumchloridlösung erhältlich ist, muss bei Patienten, bei denen die Natrium- und Flüssigkeitszufuhr begrenzt werden muss, die Geschwindigkeit der Flüssigkeitsverabreichung beachtet werden.

Hinweise zur Handhabung des Präparats 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 Hikma-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 Hikma nicht bei *Tinea capitis* angewendet werden.

##### Kryptokokkose

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

##### Tiefe endemische Mykosen

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

##### Nieren

Fluconazol Hikma muss bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

##### Nebenniereninsuffizienz

Ketoconazol kann bekanntermaßen eine Nebenniereninsuffizienz auslösen und dies könnte, obwohl selten beobachtet, auch für Fluconazol gelten. Nebenniereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer gleichzeitigen Behandlung mit Prednison wird in Abschnitt 4.5 **Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel beschrieben**.

##### Leber und Gallenwege

Fluconazol Hikma muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. In seltenen Fällen war die Anwendung von Fluconazol Hikma mit einer schwerwiegenden Hepatotoxizität verbunden, die in einigen Fällen zum Tod führte. Hiervon waren insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankungen betroffen. In den Fällen einer durch Fluconazol ausgelösten Hepatotoxizität ließ sich kein Zusammenhang mit der Tagesdosis, der Behandlungsdauer sowie Alter und Geschlecht des Patienten herstellen. Die Hepatotoxizität war in der Regel nach Absetzen von Fluconazol reversibel.

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

##### Herz-Kreislauf-System

Einige Azole einschließlich Fluconazol gingen mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG einher. Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurde in sehr seltenen Fällen bei mit Fluconazol Hikma 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 Hikma muss bei Patienten mit diesen potenziell proarrhythmischen Störungen mit Vorsicht angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern und über das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 metabolisiert werden, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Halofantrin

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

#### Dermatologische Reaktionen

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

Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde berichtet.

#### Candida-Infektionen:

In Studien zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von Infektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*. Diese sind häufig von Natur aus resistent (z.B. *C. krusei* und *C. auris*) oder zeigen eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol (*C. glabrata*). Solche Infektionen können nach einem Therapieversagen eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen. Verordnenden Ärzten wird somit geraten, die Prävalenz einer Resistenz verschiedener *Candida*-Spezies gegenüber Fluconazol zu berücksichtigen.

#### 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 Hikma 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

Ein Milliliter enthält 0,154 mmol Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Die gleichzeitige Anwendung der folgenden Arzneimittel ist kontraindiziert:

**Cisaprid:** Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurden kardiale Ereignisse einschließlich Torsade de pointes beschrieben. In einer kontrollierten Studie, in der 1-mal täglich 200 mg Fluconazol zusammen mit 4-mal täglich 20 mg Cisaprid verabreicht wurde, kam es zu einem signifikanten Anstieg der Cisaprid-Plasmakonzentration und zu einer Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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 QT<sub>c</sub>-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des QT<sub>c</sub>-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 mit Terfenadin muss die Behandlung engmaschig überwacht werden.

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

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



**Amiodaron:** Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Amiodaron kann das QT-Intervall verlängern. Daher ist bei kombinierter Anwendung dieser beiden Arzneimittel Vorsicht geboten, insbesondere bei hohen Dosen von Fluconazol (800 mg).

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.

**Hydrochlorothiazid:** In einer pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden, die Fluconazol erhielten, erhöhte die gleichzeitige Mehrfachgabe von Hydrochlorothiazid die Plasmakonzentration von Fluconazol um 40%. Ein Effekt dieser Größenordnung sollte keine Änderung des Fluconazol-Dosierungsschemas bei Patienten, die gleichzeitig Diuretika erhalten, erforderlich machen.

#### 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, CYP2C19 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 AUC<sub>10</sub> 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 *Aspergillus fumigatus*. Die klinische Bedeutung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist nicht bekannt.

**Antikoagulantien:** 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 Coumarin oder Indandion-Typ zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung des Antikoagulans 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 wurde eine Potenzierung und Verlängerung der Wirkung von Triazolam beobachtet. Wenn bei einem mit Fluconazol behandelten Patienten die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen erforderlich ist, ist eine Verringerung der Benzodiazepin-Dosis in Betracht zu ziehen und der Patient entsprechend zu überwachen.

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

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

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

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

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

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol und HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, die über CYP3A4 (wie Atorvastatin und Simvastatin) oder CYP2C9 (wie Fluvastatin) metabolisiert werden, ist das Myopathie- und Rhabdomyolyse-Risiko erhöht. 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 Verabreichung von Flurbiprofen um 23 % bzw. 81 % erhöht. In vergleichbarer Weise waren bei gemeinsamer Verabreichung von Fluconazol und Ibuprofen (400 mg als Razemat) die  $C_{max}$  und AUC des pharmakologisch aktiven Isomers [S-(+)-Ibuprofen] gegenüber der alleinigen Verabreichung von Ibuprofen (als Razemat) um 15 % bzw. 82 % erhöht.

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

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

Prednison: Es gibt einen Fallbericht von einem Patienten mit Lebertransplantat, der mit Prednison behandelt wurde und nach Absetzen einer 3-monatigen Fluconazol-Therapie eine akute 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 Nebenniereninsuffizienz 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 ausgeprägter ausfallen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Saquinavir erforderlich.

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

Theophyllin: In einer placebokontrollierten Wechselwirkungsstudie bewirkte die Gabe von 200 mg Fluconazol über 14 Tage eine Reduktion der mittleren Plasma-Clearance von Theophyllin um 18 %. Patienten, die hohe Theophyllin-Dosen erhalten oder ein anderweitig erhöhtes Risiko für eine Theophyllin-Toxizität aufweisen, müssen während einer Behandlung mit Fluconazol auf Zeichen einer Theophyllin-Toxizität überwacht werden. Wenn Zeichen einer Toxizität auftreten, ist die Behandlung zu modifizieren.

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, CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer): Die gleichzeitige orale Gabe von Voriconazol (400 mg alle 12 Stunden am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 12 Stunden über 2,5 Tage) und Fluconazol (400 mg am 1. Tag gefolgt von 200 mg alle 24 Stunden über 4 Tage) an 8 gesunde, männliche Probanden führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung von  $C_{\max}$  und  $AUC_t$  um 57 % (90%-KI: 20 %, 107 %) und 79 % (90%-KI: 40 %, 128 %). Die Reduktion der Dosis und/oder der Applikationsfrequenz, die zu einer Vermeidung dieses Effekts führen würde, wurde nicht bestimmt. Wenn Voriconazol im Anschluss an Fluconazol angewendet wird, wird eine Überwachung wegen möglicher Nebenwirkung von Voriconazol empfohlen.

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

Azithromycin: Eine offene, randomisierte, dreiarmlige Cross-over-Studie an 18 gesunden Probanden untersuchte den Einfluss einer oralen Einzeldosis von 1200 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.

Ivacaftor: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ivacaftor, einem CFTR-Potentiator (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), war die Ivacaftor-Exposition 3-mal so hoch und die M1-Exposition 1,9-mal so hoch. Bei Patienten, die gleichzeitig mäßige CYP3A-Inhibitoren wie Fluconazol und Erythromycin einnehmen, wird eine Reduzierung der Ivacaftor-Dosis auf einmal täglich 150 mg empfohlen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Vor Beginn der Behandlung sollte die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind informiert werden.

Nach der Behandlung mit einer Einzeldosis wird eine Auswaschphase von 1 Woche (entsprechend 5-6 Halbwertszeiten) vor Schwangerschaftsbeginn empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Für längere Behandlungszyklen kann bei Frauen im gebärfähigen Alter während des gesamten Behandlungszeitraums und für 1 Woche nach der letzten Dosis gegebenenfalls eine Empfängnisverhütung in Erwägung gezogen werden.

##### Schwangerschaft

Aus Beobachtungsstudien geht hervor, dass bei Frauen, die während des ersten und/oder zweiten Trimenons mit Fluconazol behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die während desselben Zeitraums nicht mit Fluconazol oder aber mit topischen Azolen behandelt wurden, ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bestehen könnte.

Daten von mehreren tausend schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit einer kumulativen Dosis von  $\leq 150$  mg Fluconazol behandelt wurden, zeigten keinen Anstieg des Gesamtrisikos für Fehlbildungen beim Fötus. In einer groß angelegten Kohorten-Beobachtungsstudie wurde eine Exposition gegenüber oralem Fluconazol im 1. Trimenon mit einem leicht erhöhten Risiko für muskuloskelettale Fehlbildungen in Verbindung gebracht, entsprechend etwa 1 zusätzlichen Fall pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis  $\leq 450$  mg behandelt wurden, im Vergleich zu Frauen, die topisch applizierte Azole erhielten, sowie entsprechend etwa 4 zusätzlichen Fällen pro 1.000 Frauen, die mit einer kumulativen Dosis über 450 mg behandelt wurden. Das adjustierte relative Risiko lag bei 1,29 (95% KI: 1,05 bis 1,58) für 150 mg oral appliziertes Fluconazol und bei 1,98 (95% KI: 1,23 bis 3,17) für Dosen über 450 mg Fluconazol.

Verfügbare epidemiologische Studien zu kardialen Fehlbildungen bei Anwendung von Fluconazol während der Schwangerschaft liefern inkonsistente Ergebnisse. Eine Metaanalyse von 5 Beobachtungsstudien, an denen mehrere Tausend Schwangere teilnahmen, die im ersten Trimenon Fluconazol erhalten hatten, ergab jedoch ein 1,8- bis 2-fach erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen im Vergleich zu keiner Anwendung von Fluconazol und/oder der Anwendung von topischen Azolen. Fallberichte beschreiben ein Muster von Fehlbildungen bei Säuglingen, deren Mütter während der Schwangerschaft 3 Monate oder länger hoch dosiertes Fluconazol (400 - 800 mg/Tag) zur Behandlung einer Kokzidioidomykose erhielten. Die Fehlbildungen, die bei diesen Säuglingen gesehen wurden, beinhalteten Brachyzephalie, Dysplasien des Ohres, stark vergrößerte anteriore Fontanellen, Femurkurvaturen und radiohumere Synostosen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und dem Auftreten dieser Fehlbildungen ist ungewiss.

Fluconazol in Standarddosen und kurzzeitige Behandlungen sollten nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es nicht eindeutig erforderlich ist.

Fluconazol in hohen Dosen und/oder eine verlängerte Behandlung sollten nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, sofern es sich nicht um potenziell lebensbedrohliche Infektionen handelt.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es unter Fluconazol Hikma 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**

Über ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) wurde in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Fluconazol berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Systemorgan klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie	

<b>Systemorgan klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Somnolenz, Insomnie		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>		Vertigo		
<b>Herzerkrankungen</b>			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT- Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit		
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Anstieg der Alanin- Aminotransferase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Aspartat- Aminotransferase (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)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	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	Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS- Syndrom)

Systemorgan klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsödem, Alopezie	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		Myalgie		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber		

\* einschließlich fixes Arzneiexanthem

#### 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.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

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

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

Fluconazol wird vorwiegend im Urin ausgeschieden. Eine forcierte Diurese würde die Elimination wahrscheinlich beschleunigen. Eine 3-stündige Hämodialyse vermindert die Plasmaspiegel um etwa 50 %.

## **5. Pharmakologische Eigenschaften**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Systemische Antimykotika, Triazol-Derivate.,  
ATC-Code: J02AC01



### Wirkmechanismus

Fluconazol ist ein antimykotisches Triazol-Derivat. Sein primärer Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Cytochrom-P450-vermittelten 14-alpha-Lanosterol-Demethylierung bei Pilzen, die ein essenzieller Schritt der Ergosterol-Biosynthese von Pilzen ist. Die Akkumulation von 14-alpha-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 geläufigen *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol, während *C. krusei* und *C. auris* gegen Fluconazol resistent sind.

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

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 geringerem 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 eine von Natur aus verminderte Empfindlichkeit (*C. glabrata*) oder Resistenz (z.B. *C. krusei*, *C. auris*) gegenüber Fluconazol aufweisen. Solche Infektionen können eine alternative antimykotische Therapie erforderlich machen.

### Breakpoints (gemäß EUCAST)

Ausgehend von einer Analyse der pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Daten sowie der Daten zur *In-vitro*-Empfindlichkeit und zum klinischen Ansprechen hat die EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) Fluconazol-Breakpoints für *Candida*-Spezies festgelegt (EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2). Diese wurden unterteilt in speziesunabhängige Breakpoints, die überwiegend auf der Basis von PK/PD-Daten bestimmt wurden und unabhängig von der MHK-

Verteilung bei bestimmten Spezies sind, und speziesabhängige Breakpoints für diejenigen Erreger, die am häufigsten für Infektionen beim Menschen verantwortlich sind. Diese Breakpoints sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S<R>)					Speziesunabhängige Breakpoints <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	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.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

### Resorption

Fluconazol wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert und die Plasmaspiegel (und die systemische Bioverfügbarkeit) betragen mehr als 90 % der Konzentrationen nach intravenöser Gabe. Bei oraler Einnahme wird die Resorption durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden bei nüchternen Patienten zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Plasmakonzentrationen verhalten sich 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 Aufsättigungsdosis (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 entspricht im Wesentlichen dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung ist niedrig (11 bis 12 %).

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

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

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

### Biotransformation

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

### 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 x 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 x h/ml) betrug 271 (Spanne 73 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<sub>max</sub> betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht.

Die durchschnittliche AUC lag bei  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder  $C_{\text{max}}$  zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

#### Kanzerogenes Potenzial

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

#### Mutagenese

Fluconazol war mit oder ohne metabolische Aktivierung in Mutagenitätstests an 4 Stämmen von Salmonella typhimurium und beim Maus-Lymphomsystem L5178Y negativ. Zytogene Studien in vivo (murine Knochenmarkzellen nach oraler Verabreichung von Fluconazol) und in vitro (Humanlymphozyten bei einer Fluconazol-Exposition von 1000  $\mu\text{g/ml}$ ) zeigten keinen Hinweis auf Chromosomenmutationen.

#### Reproduktionstoxizität

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

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

Unter 20 mg/kg per os war das Einsetzen des Geburtsvorgangs leicht verzögert und bei 20 mg/kg und 40 mg/kg intravenös wurden bei einigen Muttertieren eine Dystokie und ein verlängerter Geburtsvorgang beobachtet. Die Störungen des Geburtsvorgangs unter diesen Dosierungen spiegelten sich in einer leicht erhöhten Zahl an Totgeburten und einer verminderten neonatalen Überlebensrate wider. Derartige Auswirkungen auf den Geburtsvorgang lassen sich durch die für diese Spezies spezifischen 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

Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure zur pH-Einstellung

## 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:  
Durchstechflasche: 3 Jahre  
Plastikbeutel: 2 Jahre

Nach dem Öffnen muss das Arzneimittel umgehend angewendet werden. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden. Verdünnte Lösung sollte aus mikrobiologischer Sicht sofort verabreicht werden. Erfolgt dies nicht, liegen Dauer und Bedingungen der Lagerung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8°C nicht übersteigen, außer die Zubereitung/Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.  
Lagerungsbedingungen des geöffneten oder verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### Durchstechflasche:

Durchsichtige Typ I oder Typ II-Durchstechflasche, verschlossen mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einer abziehbaren Aluminiumkappe.

### *Packungsgrößen:*

Durchstechflasche zu 50 ml (100 mg Fluconazol) in Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.  
Durchstechflasche zu 100 ml (200 mg Fluconazol) in Packungen mit 1, 5 oder 10 Durchstechflaschen.

### Plastikbeutel:

Polypropylen Infusionsbeutel mit einem Spike-Anschluss

### *Packungsgrößen:*

Beutel zu 200 ml (400 mg Fluconazol) in Packungen mit 1 oder 10 Beutel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Fluconazol intravenöse Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten kompatibel:

- D-Glucose-Lösung 20 %
- Ringer-Lösung
- Ringer-Lactat-Lösung

- Kaliumchlorid 1 % in D-Glucose-Lösung 5 %
- Natriumbicarbonat-Lösung 4,2 %
- Natriumchlorid Lösung 9 mg/ml (0,9 %)

Fluconazol kann mit einer der genannten Flüssigkeiten über einen bestehenden Infusionsschlauch verabreicht werden. Auch wenn keine speziellen Inkompatibilitäten festgestellt wurden, wird eine Mischung mit anderen Arzneimitteln vor der Infusion nicht empfohlen.

Die Infusionslösung ist für die einmalige Anwendung bestimmt.

Die Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und eine Verfärbung geprüft werden. Es darf nur klare Lösung verabreicht werden, die frei von Partikeln ist.

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

**Handhabung der Durchstechflasche:**

Fluconazol 2 mg/ml kann über eine geeignete Kanüle entweder direkt oder verdünnt mit jeder in der obigen Liste genannten Infusionslösungen infundiert werden.

**Handhabung der Plastikbeutel:**

Der Beutel darf vor der Verabreichung nicht aus der Umverpackung entnommen werden. Die Umverpackung ist eine Feuchtigkeitssperre. Der Innenbeutel bewahrt die Sterilität des Produkts.

**Zum Öffnen** die Umverpackung an der Unterseite am Schlitz auftrennen und das Lösungsbehältnis entnehmen. Es kann eine geringe Trübung des Plastikmaterials aufgrund von Feuchtigkeitsabsorption während des Sterilisationsverfahrens zu beobachten sein. Dies ist normal und beeinträchtigt weder die Qualität noch die Sicherheit der Lösung. Die Trübung kann allmählich wieder nachlassen. Nach Entfernen der Umverpackung ist der Innenbeutel durch festes Drücken auf kleinste undichte Stellen zu überprüfen. Falls undichte Stellen festgestellt werden, ist die Lösung zu verwerfen, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

**VORSICHT:** Verwenden Sie keine Plastikbehältnisse in Reihenverbindungen. Eine solche Verwendung könnte in Folge restlicher Luft, die aus dem Primärbehältnis abgezogen wird, bevor die Verabreichung der Flüssigkeit aus dem Sekundärbehältnis beendet ist, zu Luftembolien führen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Farmacêutica (Portugal) S.A.  
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B  
Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

66632.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.01.2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2024

## **11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig