

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan® 10 mg/ml Trockensaft  
Diflucan® 40 mg/ml Trockensaft

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Diflucan 10 mg/ml Trockensaft

1 Milliliter der rekonstituierten Suspension enthält 10 mg Fluconazol.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,58 g Saccharose, 1,13 mg Natrium und 2,38 mg Natriumbenzoat je Milliliter der rekonstituierten Suspension

#### Diflucan 40 mg/ml Trockensaft

1 Milliliter der rekonstituierten Suspension enthält 40 mg Fluconazol.  
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,55 g Saccharose und 2,38 mg Natriumbenzoat je Milliliter der rekonstituierten Suspension.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis grauweißes Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, aus dem nach der Rekonstitution eine weiße bis grauweiße Suspension mit Orangengeschmack entsteht.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

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

#### Anwendung von Diflucan 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
- akuten oder rezidivierenden Vaginal-Candidosen, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist
- Candida-Balanitis, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist
- Dermatomykosen, einschließlich Tinea pedis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea versicolor und Candida-Infektionen der Haut, bei denen eine systemische Behandlung angezeigt ist
- Tinea unguium (Onychomykose), wenn andere Wirkstoffe nicht geeignet erscheinen

#### Anwendung von Diflucan bei Erwachsenen zur Prophylaxe von

- rezidivierender Kryptokokken-Meningitis, bei Patienten mit hohem Rezidivpotential
- rezidivierenden oropharyngealen und ösophagealen Candidosen bei AIDS-Patienten mit hohem Rückfallrisiko

- Verringerung der Inzidenz rezidivierender Vaginal-Candidosen (vier oder mehr Episoden pro Jahr)
- Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie (wie z. B. Patienten unter Chemotherapie bei bösartigen Bluterkrankungen oder Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation [siehe Abschnitt 5.1])

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

Diflucan wird zur 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 Diflucan 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:

| <b>Indikationen</b>                          |  | <b>Dosierung</b>  | <b>Behandlungsdauer</b>   |
|--|--|---|---|
| <b>Kryptokokkosen</b>                        | - Behandlung von Kryptokokkenmeningitis  | Anfangsdosis: 400 mg an Tag 1<br>Nachfolgende Dosis: 200 mg bis 400 mg 1-mal täglich            | 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 1-mal täglich  | Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg.   |
| <b>Kokzidioidomykose</b>                     |  | 200 mg bis 400 mg 1-mal täglich   | 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.                      |
| <b>Invasive Candidosen</b>                   |  | Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1<br>Nachfolgende Dosis: 400 mg 1-mal täglich                       | 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. |
| <b>Behandlung von Schleimhaut-Candidosen</b> | - Oropharyngeale Candidose   | Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1<br>Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg 1-mal täglich | 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<br>Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg 1-mal täglich | 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 1-mal täglich   | 7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.  |
|  | - Chronisch-atrophische Candidose  | 50 mg 1-mal täglich   | 14 Tage   |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
|   | - Chronisch-mukokutane Candidose   | 50 mg bis 100 mg<br>1-mal täglich  | Bis zu 28 Tagen,<br>abhängig vom<br>Schweregrad der<br>Infektion und des<br>zugrundeliegenden<br>Immundefekts sowie der<br>Infektion auch länger |
| <b>Rezidivprophylaxe<br/>von Schleimhaut-<br/>Candidosen bei HIV-<br/>Patienten mit hohem<br/>Rezidivrisiko</b> | - Oropharyngeale<br>Candidose  | 100 mg bis 200<br>mg 1-mal täglich<br>oder 200 mg 3-<br>mal wöchentlich  | Bei Patienten mit<br>chronischer<br>Immunsuppression auf<br>unbestimmte Zeit   |
|   | - Ösophageale<br>Candidosen  | 100 mg bis 200<br>mg 1-mal täglich<br>oder 200 mg 3-<br>mal wöchentlich  | Bei Patienten mit<br>chronischer<br>Immunsuppression auf<br>unbestimmte Zeit.  |
| <b>Genital-Candidosen</b>   | - Akute Vaginal-<br>Candidose<br>- Candida-Balanitis   | 150 mg   | Einzeldosis  |
|   | - Behandlung und<br>Prophylaxe von<br>rezidivierenden Vaginal-<br>Candidosen (vier oder<br>mehr Episoden pro Jahr) | 150 mg jeden 3.<br>Tag über<br>insgesamt<br>3 Dosen (Tag 1, 4<br>und 7),<br>anschließend<br>Erhaltungsdosis<br>mit 150 mg 1-mal<br>wöchentlich | Erhaltungsdosis:<br>6 Monate.  |
| <b>Dermatomykosen</b>   | - <i>Tinea pedis</i> ,<br>- <i>Tinea corporis</i> ,<br>- <i>Tinea cruris</i> ,<br>- <i>Candida</i> -Infektionen    | 150 mg einmal<br>wöchentlich oder<br>50 mg 1-mal<br>täglich  | 2 bis 4 Wochen. Bei<br><i>Tinea pedis</i> kann eine<br>Behandlung über bis zu<br>6 Wochen notwendig<br>sein.                                     |
|   | - <i>Tinea versicolor</i>  | 300 mg bis 400<br>mg 1-mal<br>wöchentlich  | 1 bis 3 Wochen   |
|   |  | 50 mg 1-mal<br>täglich   | 2 bis 4 Wochen   |

|   |   |                                       |  |
|---|---|---------------------------------------|--|
|   | - <i>Tinea unguium</i><br>( <i>Onychomykose</i> ) | 150 mg 1-mal<br>wöchentlich           | Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis der infizierte Nagel erneuert wurde (der gesunde Nagel nachwächst). Das Nachwachsen von Fingernägeln bzw. Zehennägeln dauert üblicherweise 3 bis 6 bzw. 6 bis 12 Monate. Die Wachstumsgeschwindigkeit kann jedoch individuell und altersabhängig stark variieren. Nach erfolgreicher Behandlung von langfristigen chronischen Infektionen kann gelegentlich eine Deformierung des Nagels fortbestehen. |
| <b>Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie</b> |   | 200 mg bis<br>400 mg 1-mal<br>täglich | 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*

Diflucan wird überwiegend über den Urin als unveränderter Wirkstoff 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 Aufsättigungsdosis 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 Hämodialyse)             | 50%                                  |
| Hämodialyse                         | 100% nach jeder Hämodialysesitzung   |

Patienten mit Hämodialysebehandlung sollten nach der Hämodialyse 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. Diflucan 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>Indikation</b>  | <b>Dosierung</b>  | <b>Empfehlungen</b>  |
|--|---|--|
| - Schleimhaut-Candidosen   | Anfangsdosis: 6 mg/kg<br>Nachfolgende Dosis:<br>3 mg/kg 1-mal täglich | Die Anfangsdosis kann am ersten Tag verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen |
| - invasive Candidosen<br>- Kryptokokkenmeningitis  | Dosis: 6 bis 12 mg/kg<br>1-mal täglich                                | Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung  |
| - Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko | Dosis: 6 mg/kg 1-mal täglich  | Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung  |
| - Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei abwehrgeschwächten Patienten                                  | Dosis: 3 bis 12 mg/kg<br>1-mal täglich                                | 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.

In der Pädiatrie wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit bei Genital-Candidosen nicht untersucht. Die derzeit vorliegenden Daten zu anderen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen werden in Abschnitt 4.8 beschrieben. Wenn bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) die Behandlung einer Genital-Candidose unbedingt notwendig ist, sollte die Dosierung wie bei Erwachsenen erfolgen.

### *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).

| <b>Altersgruppe</b>         | <b>Dosierung</b>  | <b>Empfehlungen</b>   |
|-----------------------------|---|---|
| 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 Diflucan entweder oral (Kapseln, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Sirup) oder als intravenöse Infusion (Infusionslösung) verabreicht werden. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung und umgekehrt ist keine Änderung der Tagesdosis erforderlich.

Der Arzt sollte die gemäß Alter, Gewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform und Stärke verordnen. Die Darreichungsform als Kapseln eignet sich nicht für die Verwendung bei Säuglingen und Kleinkindern. Flüssige Darreichungsformen von Fluconazol zur Einnahme stehen zur Verfügung, die sich besser für die Verwendung bei dieser Population eignen.

Diflucan kann zu und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6. Nach der Rekonstitution ergibt sich eine weiße bis grauweiße Suspension mit Orangengeschmack.

Zur Dosisumrechnung des Trockensaftes von mg/ml in ml/kg Körpergewicht (kg) für Kinder siehe Abschnitt 6.6.

Für erwachsene Patienten berechnen Sie bitte die einzunehmende Dosis in ml entsprechend der empfohlenen Dosierung in mg und der Arzneimittelkonzentration.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, verwandte Azolderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Auf Grundlage der Ergebnisse einer Wechselwirkungsstudie mit Mehrfachgabe ist die gleichzeitige Verabreichung mit Terfenadin kontraindiziert, wenn der Patient wiederholte Diflucan-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 Gesamterfolgrate lag unter 20%. Daher sollte Diflucan 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. *Parakokzidioidomykose*, *lymphokutane Sporotrichose* und *Histoplasmosis* sind begrenzt, so dass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.



### Nieren

Diflucan 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 siehe 4.5 „**Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel**“.

### Leber und Gallenwege

Diflucan muss bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

In seltenen Fällen war die Anwendung von Diflucan 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. Die QT-Verlängerung durch Fluconazol erfolgt über die unmittelbare Hemmung des gleichrichtenden Kaliumkanals ( $I_{Kr}$ ). Die QT-Verlängerung durch andere Arzneimittel (z. B. Amiodaron) kann durch die Hemmung von Cytochrome P450 (CYP) 3A4 verstärkt werden. Im Rahmen der Post-Marketing-Überwachung wurde in sehr seltenen Fällen bei mit Diflucan 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. Bei Patienten mit Hypokaliämie und Herzinsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium besteht ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien und *Torsade de pointes*.

Diflucan muss bei Patienten mit 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.

#### Überempfindlichkeit

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

#### Cytochrom P450

Fluconazol ist ein mäßiger CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein starker Inhibitor von CYP2C19. Mit Diflucan 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

Diflucan Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Diflucan nicht einnehmen. Eine 10-ml-Dosis enthält 5,5 g Zucker oder mehr. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Dieses Arzneimittel kann schädlich für die Zähne sein, wenn es länger als 2 Wochen eingenommen wird.

Diflucan Trockensaft enthält Natriumbenzoat. Die 60 ml Flasche enthält 83 mg Natriumbenzoat entsprechend 2,38 mg/ml. Die 175 ml Flasche enthält 238 mg Natriumbenzoat entsprechend 2,38 mg/ml.

Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken

Nach Rekonstitution enthält Diflucan 10 mg/ml Trockensaft 1,13 mg Natrium pro ml. Dies entspricht 4,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2g.

Nach Rekonstitution enthält Diflucan 40 mg/ml Trockensaft weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 20 ml (maximale empfohlene Dosis), d.h. es ist nahezu natriumfrei.

### **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 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 Anwendung von Fluconazol und Chinidin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Erythromycin kann das Risiko einer Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, *Torsade de pointes*) und damit eines plötzlichen Herztods erhöhen. Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Erythromycin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

*Die gleichzeitige 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 ist Vorsicht geboten:*

Amiodaron: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Amiodaron könnte zu einer vermehrten QT-Verlängerung führen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Amiodaron erforderlich ist, ist Vorsicht geboten, insbesondere bei Fluconazol in hoher Dosierung (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 mäßiger Inhibitor der Cytochrom (CYP)-450-Isoenzyme 2C9 und 3A4. Darüber hinaus ist Fluconazol ein starker 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 vier bis fünf 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 Cumarin- 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.

**Ibrutinib:** Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z. B. Fluconazol, steigern die Ibrutinib-Plasmakonzentrationen und können das Toxizitätsrisiko erhöhen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist die Ibrutinib-Dosis auf 280mg einmal täglich (2 Kapseln) für die Verwendungsdauer des Inhibitors zu reduzieren und eine engmaschige klinische Überwachung zu gewährleisten.

**Ivacaftor:** Die gleichzeitige Gabe von Ivacaftor, einem CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Wirkungsverstärker, erhöht die Ivacaftor-Exposition 3-fach und Hydroxymethyl-Ivacaftor(M1)-Exposition 1,9-fach. Eine Verringerung der Ivacaftor-Dosis auf 150 mg einmal täglich wird bei Patienten empfohlen, die mäßige CYP3A4-Hemmer wie Fluconazol und Erythromycin begleitend einnehmen.

**Olaparib:** Mäßige Inhibitoren von CYP3A4, wie z. B. Fluconazol, erhöhen die Olaparib-Plasmakonzentrationen; die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination unvermeidbar ist, ist die Olaparib-Dosis auf 200 mg 2-mal täglich zu begrenzen.

#### 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.

Tofacitinib: Die Tofacitinib-Exposition erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung von Tofacitinib mit Arzneimitteln, die sowohl zu einer mäßiggradigen Hemmung von CYP3A4 als auch einer starken Hemmung von CYP2C19 führen (z. B. Fluconazol). Bei einer gleichzeitigen Anwendung von Tofacitinib und Fluconazol könnte somit eine Dosisreduzierung für Tofacitinib erforderlich sein.

Tolvaptan: Die Exposition gegenüber Tolvaptan, einem CYP3A4-Substrat, erhöht sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Fluconazol, einem mäßigen CYP3A4-Inhibitor, signifikant (AUC um 200 %,  $C_{max}$  um 80 %). Dadurch kommt es zu einem signifikant erhöhten Nebenwirkungsrisiko, insbesondere für Diurese, Dehydratation und akutes Nierenversagen. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte die Tolvaptan-Dosis, wie in der Tolvaptan Fachinformation beschrieben reduziert werden, und der Patient sollte regelmäßig auf Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Tolvaptan stehen, überwacht 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, 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  $AUC_{\tau}$  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.

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

##### Schwangerschaft

Eine Beobachtungsstudie weist auf ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte bei Frauen hin, die während des ersten Schwangerschaftstrimesters mit Fluconazol behandelt wurden.

Es gibt Berichte über multiple kongenitale Missbildungen (wie Brachycephalie, Dysplasien der Ohren, vergrößerte vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und radiohumorale Synostose) bei Kindern, deren Mütter mindestens 3 Monate oder länger hohe Fluconazol-Dosen (400 bis 800 mg/Tag) zur Behandlung einer Kokzidioidomykose erhielten. Der Zusammenhang zwischen der Anwendung von Fluconazol und diesen Ereignissen ist unklar.

Tierexperimentelle Studien zeigen eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Fluconazol darf in der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Notwendigkeit in Standarddosen und als Kurzzeittherapie angewendet werden.

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

#### Stillzeit

Fluconazol geht in die Muttermilch über und erreicht dort ähnliche Konzentrationen wie im Plasma (siehe Abschnitt 5.2). Nach einmaliger Anwendung von 150 mg Fluconazol kann das Stillen fortgesetzt werden. Nach wiederholter Anwendung oder hohen Fluconazol-Dosen wird vom Stillen abgeraten. Der Nutzen des Stillens für die Entwicklung und die Gesundheit sollte ebenso berücksichtigt werden wie der klinische Bedarf der Mutter, Diflucan zu erhalten, sowie die möglichen Nebenwirkungen für das gestillte Kind durch Diflucan oder durch die Grunderkrankung der Mutter.

#### 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 Diflucan auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es unter Diflucan 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 ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ) sind Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, ein Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase und Hautausschlag.

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

| Systemorganklasse                                   | Häufig | Gelegentlich     | Selten  | Nicht bekannt |
|---|--------|------------------|---|---------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> |        | Anämie           | Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie |               |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                |        |                  | Anaphylaxie   |               |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>        |        | Appetitminderung | Hypercholesterinämie,                                 |               |



|   |  |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
|   |  |   | Hypertriglyzerid-ämie,<br>Hypokaliämie  |  |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>              |  | Somnolenz,<br>Insomnie  |   |  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>           | Kopfschmerzen  | Krampfanfälle,<br>Parästhesien,<br>Schwindelgefühl,<br>Änderung des Geschmacks-empfindens                     | Tremor  |  |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b> |  | Vertigo   |   |  |
| <b>Herzerkrankungen</b>                         |  |   | <i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4),<br>QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)   |  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>  | Abdominelle Schmerzen,<br>Erbrechen,<br>Diarrhoe,<br>Übelkeit  | Obstipation,<br>Dyspepsie,<br>Blähungen,<br>Mundtrockenheit   |   |  |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>            | Anstieg der Glutamatpyruvat-transaminase (siehe Abschnitt 4.4),<br>Anstieg der Glutamatoxalazetat-transaminase (siehe Abschnitt 4.4),<br>Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4) | Cholestase (siehe Abschnitt 4.4),<br>Ikterus (siehe Abschnitt 4.4),<br>Bilirubinanstieg (siehe Abschnitt 4.4) | Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4),<br>hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4),<br>Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4),<br>Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4) |  |

|   |                                     |  |  |   |
|---|-------------------------------------|--|--|---|
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           | Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4) | Arzneimittel-ausschlag* (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, Gesichtsödem, Alopezie | Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) |
| <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 außer bei der Indikation Genital-Candidose 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es gab Fälle von Diflucan-Überdosierungen. Gleichzeitig wurde über Halluzinationen und paranoides Verhalten berichtet.

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: Antimykotika zur systemischen Anwendung, 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 klinisch geläufige *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. krusei* ist intrinsisch resistent gegen Fluconazol. Die Wildtyp-Population von *C. glabrata* ist intermediär empfindlich (I) gegenüber Fluconazol. Die MHK- und epidemiologischen Cut-off-Werte (ECOFF) von Fluconazol für *C. guilliermondii* sind höher als für *C. albicans*. Die in jüngerer Zeit vermehrt auftretende Spezies *C. auris* ist tendenziell relativ resistent gegen Fluconazol.

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 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.

Bei normalerweise empfindlichen *Candida*-Spezies, sind an dem am häufigsten anzutreffenden Mechanismus einer Resistenzentwicklung die Zielenzyme der Azole beteiligt, die für die Biosynthese von Ergosterol verantwortlich sind. Resistenzen können durch Mutation, erhöhte Enzymproduktion,

Arzneimittel-Efflux-Mechanismen oder die Entwicklung kompensatorischer Signalwege verursacht werden.

Es gibt Berichte über Fälle von Superinfektionen mit anderen *Candida*-Spezies als *C. albicans*, die oft von Natur aus nicht für Fluconazol empfindlich sind (z. B. *C. krusei*). In diesen Fällen kann eine alternative antimykotische Therapie notwendig sein. Bei einigen intrinsisch resistenten (*C. krusei*) oder neu auftretenden (*C. auris*) *Candida*-Spezies wurden die Resistenzmechanismen noch nicht abschließend untersucht.

### EUCAST-Breakpoints

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 (2020) – version 3; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Antifungal Agents, Breakpoint Tables for Interpretation of MICs, Version 10.0, gültig ab 04.02.2020). 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:

| Anti-mykotikum    | Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>) in mg/l |                             |                         |                       |                             |                           | Spezies-unabhängige Breakpoints <sup>A</sup><br>S≤/R> in mg/l |
|-------------------|--|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|---|
|                   | <i>Candida albicans</i>                      | <i>Candida dubliniensis</i> | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |   |
| <b>Fluconazol</b> | 2/4  | 2/4                         | 0,001*/16               | --                    | 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.

\* = Die gesamte Spezies *C. glabrata* befindet sich in der Kategorie I. MHK gegen *C. glabrata* sollten als resistent interpretiert werden, wenn sie über 16 mg/l liegen. Die Kategorie „sensibel“

(≤ 0,001 mg/l) dient lediglich der Vermeidung einer fälschlichen Klassifikation von „I“-Stämmen als „S“-Stämme. I – sensibel bei erhöhter Exposition: Ein Mikroorganismus wird als sensibel bei erhöhter Exposition kategorisiert, wenn bei erhöhter Exposition des Infektionserregers gegenüber der Substanz durch Anpassung des Dosierungsschemas oder durch Konzentrierung am Infektionsort eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg besteht.

## **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 State 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 mäßiger Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Fluconazol ist darüber hinaus ein starker Inhibitor des 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 während der Laktation

Im Rahmen einer Pharmakokinetik-Studie an zehn laktierenden Frauen, die vorübergehend oder dauerhaft aufgehört hatten, ihre Kinder zu stillen, wurden die Fluconazol-Konzentrationen im Plasma und in der Muttermilch über 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis von 150 mg Diflucan untersucht. In der Muttermilch wurde eine durchschnittliche Fluconazol-Konzentration nachgewiesen, die ca. 98% der Konzentration im Plasma der Mutter entsprach. Die mittlere Höchstkonzentration in der Muttermilch betrug 5,2 Stunden nach der Dosisgabe 2,61 mg/l. Die geschätzte tägliche Fluconazol-Dosis, die das Kind über die Muttermilch aufnimmt (eine mittlere Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag vorausgesetzt), beträgt auf Grundlage der mittleren Höchstkonzentration in der Milch 0,39 mg/kg/Tag; dies entspricht ca. 40% der empfohlenen Dosis für Neugeborene (Alter <2 Wochen) bzw. 13% der empfohlenen Dosis für Kleinkinder bei Schleimhaut-Candidose.

### 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  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  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). Sieben 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  $\times$  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  $C_{\text{max}}$  betrug 1,54  $\mu\text{g/ml}$  und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder  $C_{\text{max}}$  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 Knochenmarkszellen nach oraler Verabreichung von Fluconazol) und *in vitro*

(Humanlymphozyten bei einer Fluconazol-Exposition von 1000 µg/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**

Saccharose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Titandioxid (E171)  
Xanthangummi (E415)  
Natriumcitrat  
Zitronensäure, wasserfrei  
Natriumbenzoat (E211)  
Natürliches Orangen-Aroma (mit Orangenöl und Maltodextrin)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit für das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen beträgt 36 Monate.

Die Dauer der Haltbarkeit für die rekonstituierte Suspension beträgt 28 Tage.

Rekonstituierte Suspension: Nicht über 30 °C lagern, nicht einfrieren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 10 mg/ml und 40 mg/ml:

Nicht über 25 °C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine 60 ml Flasche oder 175 ml Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit entweder einem kindersicheren Verschluss aus Plastik oder einem Schraubverschluss aus Aluminium, die ein weißes bis grauweißes Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält. Nach der Rekonstitution ergibt sich eine weiße bis grauweiße Suspension mit Orangengeschmack.

#### Diflucan 10 mg/ml Trockensaft:

Eine 60 ml Flasche enthält 24,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach der Rekonstitution beträgt das Volumen der Suspension 35 ml.

Eine 175 ml-Flasche enthält 67,1 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach der Rekonstitution beträgt das Volumen der Suspension 100 ml.

#### Diflucan 40 mg/ml Trockensaft:

Eine 60 ml Flasche enthält 24,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach der Rekonstitution beträgt das Volumen der Suspension 35 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der 60 ml Flasche liegt eine skalierte 5 ml Spritze zur oralen Anwendung mit Flaschenadapter bei. Die Unterteilung der Spritze zur oralen Anwendung erfolgt mit Markierungen zu 0,2 ml Schritten.

Der 175 ml Flasche liegen ein Messbecher und eine skalierte 5 ml Spritze zur oralen Anwendung mit Flaschenadapter bei.

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

Hinweise für die Rekonstitution:

Nach der Rekonstitution ergibt sich eine weiße bis grauweiße Suspension mit Orangengeschmack.

#### Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 10 mg/ml und 40 mg/ml in einer 60 ml Flasche: 35 ml Suspension nach Rekonstitution

1. Auf die Flasche klopfen, um das Pulver zu lösen.
2. Eine kleine Menge kohlenstofffreien Wassers hinzufügen und kräftig schütteln. Bis zur Markierung (➔) auf der Flasche mit Wasser auffüllen (entspricht dann gesamt den notwendigen 24 ml Wasser).
3. Über 1 bis 2 Minuten kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.
4. Nach der Rekonstitution ergibt sich ein verwendbares Volumen von 35 ml.
5. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Etikett der Flasche schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 28 Tage).

#### Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 10 mg/ml in einer 175 ml Flasche: 100 ml Suspension nach Rekonstitution

1. Auf die Flasche klopfen, um das Pulver zu lösen.
2. Eine kleine Menge kohlenstofffreien Wassers hinzufügen und kräftig schütteln. Bis zur Markierung (➔) auf der Flasche mit Wasser auffüllen (entspricht dann den gesamt notwendigen 66 ml Wasser).
3. Über 1 bis 2 Minuten kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.
4. Nach der Rekonstitution ergibt sich ein verwendbares Volumen von 100 ml.
5. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Etikett der Flasche schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 28 Tage).

Hinweise für den Gebrauch:

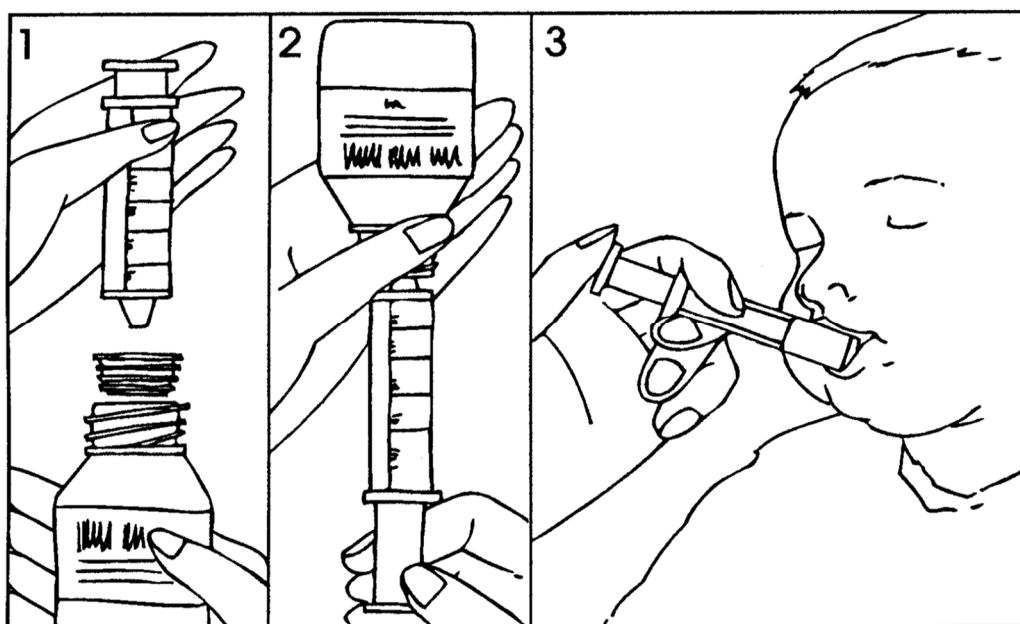
Die verschlossene Flasche mit der rekonstituierten Suspension vor jeder Anwendung kräftig schütteln.

Hinweise zum Gebrauch der Spritze zur oralen Anwendung:

Die fertige Suspension gut schütteln.



1. Die Flasche öffnen (Sicherheitsverschluss);
2. Den an der Spritze zur oralen Anwendung angebrachten Adapter in den Flaschenhals einführen (Abbildung 1);
3. Die Flasche mit der Spritze zur oralen Anwendung auf den Kopf drehen und die vom Arzt verordnete Menge an Suspension aufziehen (Abbildung 2). Die Skalierung auf der Spritze zur oralen Anwendung ist in Milliliter angegeben. Die Höchstdosis von 400 mg täglich darf bei Kindern nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).
4. Die Spritze zur oralen Anwendung von der Flasche abnehmen.
5. Das Arzneimittel kann direkt aus der Spritze zur oralen Anwendung in den Mund gegeben werden. Der Patient sollte während der Verabreichung aufrecht sitzen. Die Spritze zur oralen Anwendung gegen das Innere der Wange richten und die Suspension langsam in den Mund des Patienten fließen lassen (Abbildung 3).
6. Die Spritze zur oralen Anwendung nach dem Gebrauch ausspülen.
7. Die Flasche mit dem Sicherheitsverschluss verschließen; der Adapter bleibt auf dem Flaschenhals.



Dosisumrechnung des Trockensaftes von mg/ml in ml/kg Körpergewicht (kg) für Kinder:

Diflucan 10 mg/ml Trockensaft:

Für Kinder ist die Dosis des Diflucan Trockensafts gemäß der folgenden Gleichung so genau wie möglich zu bemessen:

$$\text{Dosis in ml/Tag} = \frac{\text{Körpergewicht des Kindes (kg)} \times \text{verordneter Dosierung (mg/kg)}}{\text{Arzneimittelkonzentration (mg/ml)}}$$

Die Unterteilung der Spritze zur oralen Anwendung erfolgt mit Markierungen zu 0,2 ml Schritten. Liegen Körpergewicht und Dosis zwischen den Werten, muss daher zuerst die zu verabreichende Dosis in ml berechnet und anschließend zur nächstliegenden Markierung der Spritze ab- oder aufgerundet werden:

Zum Beispiel erhält ein Kind mit einem Körpergewicht von 11 kg, dem Diflucan in einer Dosierung von 3 mg/kg/Tag verordnet wurde, 33 mg/Tag. Das entspricht 3,3 ml des 10 mg/ml Trockensafts. Um

die volle Dosis einzugeben, ist auf 3,4 ml aufzurunden, das entspricht der nächstliegenden Markierung auf der Spritze zur oralen Anwendung.

Die Höchstdosis von 400 mg täglich darf bei Kindern nicht überschritten werden (in der Tabelle mit \* gekennzeichnet). Die Anwendung von Diflucan 10 mg/ml Trockensaft wird bei Dosen über 15,0 ml (in der Dosierungstabelle grau hinterlegt) nicht empfohlen. Bei Dosen über 15,0 ml wird die Anwendung von Diflucan 40 mg/ml Trockensaft empfohlen.

Tabelle mit Dosierungsbeispielen:

| Körpergewicht kg | Dosierung (Dosis in ml/Tag) |             |              |
|------------------|-----------------------------|-------------|--------------|
|                  | 3 mg/kg/Tag                 | 6 mg/kg/Tag | 12 mg/kg/Tag |
| 3 kg             | 1,0 ml                      | 1,8 ml      | 3,6 ml       |
| 5 kg             | 1,6 ml                      | 3,0 ml      | 6,0 ml       |
| 7.5 kg           | 2,2 ml                      | 4,6 ml      | 9,0 ml       |
| 10 kg            | 3,0 ml                      | 6,0 ml      | 12,0 ml      |
| 12.5 kg          | 3,8 ml                      | 7,6 ml      | 15,0 ml      |
| 15 kg            | 4,6 ml                      | 9,0 ml      | 18,0 ml      |
| 20 kg            | 6,0 ml                      | 12,0 ml     | 24,0 ml      |
| 25 kg            | 7,6 ml                      | 15,0 ml     | 30,0 ml      |
| 30 kg            | 9,0 ml                      | 18,0 ml     | 36,0 ml      |
| 35 kg            | 10,6 ml                     | 21,0 ml     | 40,0 ml*     |
| 40 kg            | 12,0 ml                     | 24,0 ml     | 40,0 ml*     |
| 45 kg            | 13,6 ml                     | 27,0 ml     | 40,0 ml*     |

Diflucan 40 mg/ml Trockensaft:

Für Kinder ist die Dosis des Diflucan Trockensafts gemäß der folgenden Gleichung so genau wie möglich zu bemessen:

$$\text{Dosis in ml/Tag} = \frac{\text{Körpergewicht des Kindes (kg)} \times \text{verordneter Dosierung (mg/kg)}}{\text{Arzneimittelkonzentration (mg/ml)}}$$

Die Unterteilung der Spritze zur oralen Anwendung erfolgt mit Markierungen zu 0,2 ml Schritten. Liegen Körpergewicht und Dosis zwischen den Werten, muss daher zuerst die zu verabreichende Dosis in ml berechnet und anschließend zur nächstliegenden Markierung der Spritze ab- oder aufgerundet werden:

Zum Beispiel erhält ein Kind mit einem Körpergewicht von 23 kg, dem Diflucan in einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag verordnet wurde, 138 mg/Tag. Das entspricht 3,45 ml des 40 mg/ml Trockensafts. Um die volle Dosis einzugeben, ist auf 3,4 ml abzurunden, das entspricht der nächstliegenden Markierung auf der Spritze zur oralen Anwendung.

Die Höchstdosis von 400 mg täglich darf bei Kindern nicht überschritten werden (in der Tabelle mit \* gekennzeichnet). Die Anwendung von Diflucan 40 mg/ml Trockensaft wird bei einem Körpergewicht unter 15 kg nicht empfohlen. Für ein Körpergewicht unter 15 kg wird die Verwendung von Diflucan 10 mg/ml Trockensaft empfohlen.

| Körpergewicht kg | Dosierung (Dosis in ml/Tag) |             |              |
|------------------|-----------------------------|-------------|--------------|
|                  | 3 mg/kg/Tag                 | 6 mg/kg/Tag | 12 mg/kg/Tag |
| 15 kg            | 1,2 ml                      | 2,2 ml      | 4,6 ml       |
| 20 kg            | 1,6 ml                      | 3,0 ml      | 6,0 ml       |
| 25 kg            | 1,8 ml                      | 3,8 ml      | 7,6 ml       |
| 30 kg            | 2,2 ml                      | 4,6 ml      | 9,0 ml       |

|       |        |        |          |
|-------|--------|--------|----------|
| 35 kg | 2,6 ml | 5,2 ml | 10,0 ml* |
| 40 kg | 3,0 ml | 6,0 ml | 10,0 ml* |
| 50 kg | 3,8 ml | 7,6 ml | 10,0 ml* |

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

Eventuell verbleibende Suspension muss 28 Tage nach der Rekonstitution verworfen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Diflucan 10 mg/ml Trockensaft: Z.Nr.: 1-19988

Diflucan 40 mg/ml Trockensaft: Z.Nr.: 1-19991

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. April 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

12/2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig

## **VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH**

Diflucan 10 mg/ml Trockensaft in einer 60 ml Flasche: 35 ml Suspension nach Rekonstitution

Diflucan 40 mg/ml Trockensaft in einer 60 ml Flasche: 35 ml Suspension nach Rekonstitution