

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Hinweis: Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage ist die gültige Version zum Zeitpunkt der Kommissionsentscheidung.

Nach der Kommissionsentscheidung wird die zuständige Behörde des Mitgliedsstaates in Verbindung mit dem Referenzmitgliedsstaat die Produktinformation je nach Anforderung aktualisieren. Deshalb kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage nicht notwendigerweise den aktuellen Text darstellt.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Hartkapseln
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält Fluconazol 150 mg.

Sonstige Bestandteile: Eine Hartkapsel enthält außerdem 149,12 mg Lactosemonohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Die Hartgelatine kapsel zu 150 mg hat einen türkisblauen Körper und eine türkisblaue Kappe mit dem Aufdruck „Pfizer“ und der Kodierung „FLU-150“ in schwarzer Tinte. Die Kapselgröße entspricht Nr. 1.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Akute Vaginal-Candidose, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist
- *Candida-Balanitis*, wenn eine lokale Therapie nicht geeignet ist

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, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene

Einzeldosis von 150 mg

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wenn sich kein Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion ergibt, sollten die üblichen Dosisempfehlungen beachtet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Fluconazol wird überwiegend als unveränderter Wirkstoff mit dem Urin ausgeschieden. Bei einmaliger Verabreichung ist keine Dosisanpassung notwendig.

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

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei der Indikation Genital-Candidose bei Kindern und Jugendlichen ist nicht nachgewiesen. Die derzeit vorliegenden Daten zu anderen Indikationen bei Kindern und Jugendlichen werden in Abschnitt 4.8 beschrieben. Wenn eine Behandlung bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) zwingend notwendig ist, sollte die Erwachsenen-Dosis angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen ungeöffnet und unzerkaut unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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 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

Nieren

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

Leber und Gallenwege

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. 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.

Diflucan 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_c-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 starker CYP2C9-Inhibitor und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein 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

Die Kapseln enthalten Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diflucan nicht einnehmen.

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_c-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_c-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. In einer anderen Studie, in der Fluconazol in Dosen von 400 mg und 800 mg pro Tag verabreicht wurde, bewirkte Fluconazol in einer Dosis von 400 mg pro Tag und darüber bei 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 der folgenden anderen Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

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

Wechselwirkungsstudien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom(CYP)-450-Isoenzym 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzym CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Antikoagulantien: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit standen. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarin-Typ zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Warfarin notwendig.

Benzodiazepine (kurzwirksam), z. B. Midazolam, Triazolam: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. Die gleichzeitige orale Einnahme von 200 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um das 3,7- bzw. 2,2-Fache. Die gleichzeitige tägliche Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol 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- 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 acht gesunde, männliche Probanden führte zu einer durchschnittlichen Erhöhung von C_{max} und AUC_{τ} 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

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit Fluconazol-Standarddosissen (<200 mg/Tag) als Einmal- oder Mehrfachgabe behandelt wurden, zeigen keine Nebenwirkungen beim Feten.

Es gibt Berichte über multiple kongenitale Missbildungen (wie Brachyzephalie, 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 Standarddosissen 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 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 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 (>1/10) sind Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, ein Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase und Hautausschlag.

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Glutamatpyruvattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Arzneimittelausschlag (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse, (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtssödem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine		Abgeschlagenheit,	

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Unwohlsein, Asthenie, Fieber	
--	--	------------------------------	--

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.

4.9 Überdosierung

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

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

ATC-Klassifizierung

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 die meisten klinisch geläufigen *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt ein breites Empfindlichkeitsspektrum und *C. krusei* ist gegen Fluconazol resistent.

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

PK/PD-Beziehung

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis

beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in geringeren Maß auch bei Candidämien. Ebenso ist eine Heilungschance bei Infektionen, die durch Stämme mit einer höheren MHK für Fluconazol ausgelöst wurden, weniger wahrscheinlich.

Resistenzmechanismen

Candida-Spezies haben eine Reihe von Resistenzmechanismen gegen Azol-Antimykotika entwickelt. Pilzstämme, die einen oder mehrere dieser Resistenzmechanismen ausgebildet haben, weisen bekanntermaßen eine hohe minimale Hemmkonzentration (MHK) für Fluconazol auf, was negative Auswirkungen auf die *In-vivo*-Wirksamkeit und die klinische Wirksamkeit hat.

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

Breakpoints (gemäß EUCAST)

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

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>)					Speziesunabhängige Breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	uE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensibel, R = resistent

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

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

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

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 Aufsattdosis (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 selektiver Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Fluconazol hemmt darüber hinaus auch das Isoenzym CYP2C19.

Ausscheidung

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal 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). 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 x h/ml) betrug 271 (Spanne 173 bis 385) an Tag 1 und erhöhte sich auf durchschnittlich 490 (Spanne 292 bis 734) an Tag 7 mit anschließender Verringerung auf durchschnittlich 360 (Spanne 167 bis 566) an Tag 13. Das Verteilungsvolumen (ml/kg) betrug 1.183 (Spanne 1.070 bis 1.470) an Tag 1 und erhöhte sich im Laufe der Zeit auf durchschnittlich 1.184 (Spanne 510 bis 2.130) an Tag 7 und 1.328 (Spanne 1.040 bis 1.680) an Tag 13.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Es wurde eine Pharmakokinetikstudie mit 22 Personen im Alter von 65 Jahren und älter durchgeführt, die orale Einzeldosen von 50 mg Fluconazol erhielten. Zehn der Patienten erhielten begleitend Diuretika. Die C_{max} betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei $76,4 \pm 20,3$ µg x h/ml und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder C_{max} zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Kanzerogenes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

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

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

Kapselinhalt:

Lactosemonohydrat

Maisstärke

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Natriumlaurylsulfat

Zusammensetzung der Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E171)

Patentblau V (E131)

Drucktinte:

Schellack (Glasure), schwarzes Eisenoxid, N-Butylalkohol, dehydrierter Alkohol, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, industrieller Brennsprit, Isopropylalkohol, starker Salmiakgeist, Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

150-mg-Kapseln: durchsichtige PVC-Blisterpackungen oder weiße, undurchsichtige PVC/PVDC-Blisterpackungen mit rückseitiger Aluminiumfolie

Eine Packung enthält 1 Hartkapsel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} [ist national auszufüllen] verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 100 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 200 mg Hartkapseln
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Hartkapsel enthält 50 mg Fluconazol.
Sonstige Bestandteile: Eine Hartkapsel enthält außerdem 49,70 mg Lactosemonohydrat.

Eine Hartkapsel enthält 100 mg Fluconazol.
Sonstige Bestandteile: Eine Hartkapsel enthält außerdem 99,41 mg Lactosemonohydrat.

Eine Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol.
Sonstige Bestandteile: Eine Hartkapsel enthält außerdem 149,12 mg Lactosemonohydrat.

Eine Hartkapsel enthält 200 mg Fluconazol.
Sonstige Bestandteile: Eine Hartkapsel enthält außerdem 198,82 mg Lactosemonohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Die Hartgelatine kapsel zu 50 mg hat einen weißen Körper und eine türkisblaue Kappe mit dem Aufdruck „Pfizer“ und der Kodierung „FLU-50“ in schwarzer Tinte. Die Kapselgröße entspricht Nr. 4.

Die Hartgelatine kapsel zu 100 mg hat einen weißen Körper und eine blaue Kappe mit dem Aufdruck „Pfizer“ und der Kodierung „FLU-100“ in schwarzer Tinte. Die Kapselgröße entspricht Nr. 2.

Die Hartgelatine kapsel zu 150 mg hat einen türkisblauen Körper und eine türkisblaue Kappe mit dem Aufdruck „Pfizer“ und der Kodierung „FLU-150“ in schwarzer Tinte. Die Kapselgröße entspricht Nr. 1.

Die Hartgelatine kapsel zu 200 mg hat einen weißen Körper und eine violette Kappe mit dem Aufdruck „Pfizer“ und der Kodierung „FLU-200“ in schwarzer Tinte. Die Kapselgröße entspricht Nr. 0.

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 Kryptokokkenmeningitis, bei Patienten mit hohem Rezidivpotenzial
- rezidivierenden oropharyngealen und ösophagealen Candidosen bei AIDS-Patienten mit hohem Rückfallrisiko
- Verringerung der Inzidenz rezidivierender Vaginal-Candidosen (4 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, 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene:

Indikationen		Dosierung	Behandlungsdauer
Kryptokokkosen	- Behandlung von Kryptokokkenmeningitis.	Anfangsdosis: 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 200 mg bis 400 mg pro Tag	Üblicherweise mindestens 6 bis 8 Wochen. Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann die Tagesdosis auf 800 mg erhöht werden.
	- Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe von Kryptokokkenmeningitis bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko.	200 mg pro Tag	Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg.
Kokzidioidomykose		200 mg bis 400 mg	Abhängig vom Patienten 11 bis 24 Monate oder länger. Bei einigen Infektionen und speziell bei Meningeal-Infektionen kann die Gabe von 800 mg pro Tag erwogen werden.
Invasive Candidosen		Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 400 mg pro Tag	Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlung bei Candidämien nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der Candidämie-Symptome noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen.
Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	- Oropharyngeale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Ösophageale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Candidurie	200 mg bis 400 mg pro Tag	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Chronisch-atrophische Candidose	50 mg pro Tag	14 Tage

	- Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg pro Tag	Bis zu 28 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.
Genital-Candidosen	- Akute Vaginal-Candidose - Candida-Balanitis	150 mg	Einzeldosis
	- Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden Vaginal-Candidosen (vier oder mehr Episoden pro Jahr)	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (Tag 1, 4 und 7), anschließend Erhaltungsdosis mit 150 mg einmal wöchentlich	Erhaltungsdosis: 6 Monate.
Dermatomykosen	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> -Infektionen	150 mg 1-mal wöchentlich oder 50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen. Bei <i>Tinea pedis</i> kann eine Behandlung über bis zu 6 Wochen notwendig sein.
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich	1 bis 3 Wochen
		50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen
	- <i>Tinea unguium</i> (<i>Onychomykose</i>)	150 mg 1-mal 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.

Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie		200 mg bis 400 mg	Die Behandlung sollte mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie begonnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder auf >1.000 Zellen/mm ³ angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden.
---	--	-------------------	--

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 mg bis 400 mg verabreicht werden. Im Anschluss an diese initiale Aufsättigungsdosis sollte sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle orientieren:

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

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):

Indikation	Dosierung	Empfehlungen
- Schleimhaut-Candidosen	Anfangsdosis: 6 mg/kg Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg pro Tag	Die Anfangsdosis kann am 1. Tag verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen
- Invasive Candidosen - Kryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei 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.

In der Pädiatrie wurde die Sicherheit und 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).

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 Diflucan 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 Kapseln sollen ungeöffnet und unzerkaut unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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 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 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, sodass 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 *Histoplasmose* sind begrenzt, sodass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren

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

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. 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.

Diflucan 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_c-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 starker CYP2C9-Inhibitor und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein 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

Die Kapseln enthalten Lactosemonohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Diflucan nicht einnehmen.

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_c-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_c-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. In einer anderen Studie, in der Fluconazol in Dosen von 400 mg und 800 mg pro Tag verabreicht wurde, bewirkte Fluconazol in einer Dosis von 400 mg pro Tag und darüber bei 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 der folgenden anderen Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

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

Wechselwirkungsstudien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom(CYP)-450-Isoenzym 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzym CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Antikoagulantien: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit standen. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarin-Typ zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Warfarin notwendig.

Benzodiazepine (kurzwirksam) , z. B. Midazolam, Triazolam: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. Die gleichzeitige orale Einnahme von 200 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um das 3,7- bzw 2,2-Fache. Die gleichzeitige tägliche Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol 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- 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_{τ} 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

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit Fluconazol-Standarddosissen (<200 mg/Tag) als Einmal- oder Mehrfachgabe behandelt wurden, zeigen keine Nebenwirkungen beim Feten.

Es gibt Berichte über multiple kongenitale Missbildungen (wie Brachyzephalie, Dysplasien der Ohren, vergrößerte vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und radiohumerales 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 Standarddosissen 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 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 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 (>1/10) sind Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, ein Anstieg von GOT, GPT oder alkalischer Phosphatase und Hautausschlag.

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

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Glutamatpyruvattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubinanstieg (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Arzneimittelausschlag (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse, (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsoedem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber	
---	--	--	--

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.

4.9 Überdosierung

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

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

ATC-Klassifizierung

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 die meisten klinisch geläufigen *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt ein breites Empfindlichkeitsspektrum und *C. krusei* ist gegen Fluconazol resistent.

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

PK/PD-Beziehung

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein

nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in 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 von Natur aus nicht für Fluconazol empfindlich sind (z. B. *Candida krusei*). In diesen Fällen kann eine alternative antimykotische Therapie notwendig sein.

Breakpoints (gemäß EUCAST)

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

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>)					Speziesunabhängige Breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	uE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensibel, R = resistent

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

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

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

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 Aufsattdosis (an Tag 1) in Höhe des Doppelten der üblichen

Tagesdosis können an Tag 2 Plasmaspiegel in der Größenordnung von ca. 90 % des Steady States erreicht werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen 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 einmal täglich 50 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende immer noch 5,8 µg/g. Unter einer Dosis von 1-mal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum am 7. Tag 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Dosis immer noch 7,1 µg/g.

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

Biotransformation

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

Ausscheidung

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal 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 fünf 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_{max} betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei $76,4 \pm 20,3$ µg x h/ml und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder C_{max} zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Kanzerogenes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

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

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

Auswirkungen auf den Geburtsvorgang lassen sich durch die für diese Spezies spezifischen 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

Kapselinhalt:

Lactosemonohydrat

Maisstärke

Hochdisperses Siliciumdioxid

Magnesiumstearat

Natriumlaurylsulfat

Zusammensetzung der Kapselhülle

50-mg-Kapseln

Gelatine

Titandioxid (E171)

Patentblau V (E131)

100-mg-Kapseln

Gelatine

Titandioxid (E171)

Erythrosin (E127)

Patentblau V (E131)

150-mg-Kapseln

Gelatine

Titandioxid (E171)

Patentblau V (E131)

200-mg-Kapseln

Gelatine

Titandioxid (E171))

Erythrosin (E127))

Indigocarmin (E132)

Drucktinte:

Schellack (Glaser), schwarzes Eisenoxid, N-Butylalkohol, dehydrierter Alkohol, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, industrieller Brennsprit, Isopropylalkohol, starker Salmiakgeist, Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50-mg-Kapseln und 150-mg-Kapseln: durchsichtige PVC-Blisterpackungen oder weiße, undurchsichtige PVC/PVDC-Blisterpackungen mit rückseitiger Aluminiumfolie

100-mg-Kapseln und 200-mg-Kapseln: durchsichtige PVC-Blisterpackungen oder weiße, undurchsichtige PVC-Blisterpackungen mit rückseitiger Aluminiumfolie

Eine Packung enthält 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 oder 500 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} [ist national auszufüllen] verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Milliliter der Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Fluconazol.

Sonstiger Bestandteil: 1 Milliliter enthält außerdem jeweils 0,1334 g Saccharose und 0,9635 g Glycerol.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit höherer Viskosität als Wasser.

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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene:

Indikationen		Dosierung	Behandlungsdauer
Kryptokokkosen	- Behandlung von Kryptokokkenmeningitis.	Anfangsdosis: 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 200 mg bis 400 mg pro Tag	Üblicherweise mindestens 6 bis 8 Wochen. Bei lebensbedrohlichen Infektionen kann die Tagesdosis auf 800 mg erhöht werden.
	- Erhaltungstherapie zur Rezidivprophylaxe von Kryptokokkenmeningitis bei Patienten mit hohem Rückfallrisiko.	200 mg pro Tag	Unbegrenzt bei einer Tagesdosis von 200 mg
Kokzidioidomykose		200 mg bis 400 mg	Abhängig vom Patienten 11 bis 24 Monate oder länger. Bei einigen Infektionen und speziell bei Meningeal-Infektionen kann die Gabe von 800 mg pro Tag erwogen werden.
Invasive Candidosen und anderer Candida-Infektionen		Anfangsdosis: 800 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 400 mg pro Tag	Im Allgemeinen wird empfohlen, die Behandlung bei Candidämien nach der ersten negativen Blutkultur und nach dem Abklingen der Candidämie-Symptome noch für weitere 2 Wochen fortzusetzen.
Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	- Oropharyngeale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.

	- Ösophageale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Candidurie	200 mg bis 400 mg pro Tag	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Chronisch-atrophische Candidose	50 mg pro Tag	14 Tage
	- Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg pro Tag	Bis zu 28 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.
Genital-Candidosen	- Akute Vaginal-Candidose - Candida-Balanitis	150 mg	Einzeldosis
	- Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden Vaginal-Candidosen (vier oder mehr Episoden pro Jahr)	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (Tag 1, 4 und 7), anschließend Erhaltungsdosis mit 150 mg 1-mal wöchentlich	Erhaltungsdosis: 6 Monate.
Dermatomykosen	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> -Infektionen	150 mg 1-mal wöchentlich oder 50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen. Bei <i>Tinea pedis</i> kann eine Behandlung über bis zu 6 Wochen notwendig sein.
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich	1 bis 3 Wochen
		50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen

	- <i>Tinea unguium</i> (<i>Onychomykose</i>)	150 mg 1-mal 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.
Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie		200 mg bis 400 mg	Die Behandlung sollte mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie begonnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder auf >1.000 Zellen/mm ³ angestiegen ist) noch über weitere 7 Tage fortgesetzt werden.

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 Aufsättigungsdosis sollte sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle orientieren:

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

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):

<u>Indikation</u>	<u>Dosierung</u>	<u>Empfehlungen</u>
- Schleimhaut-Candidosen	Anfangsdosis: 6 mg/kg Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg pro Tag	Die Anfangsdosis kann am 1. Tag verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen
- Invasive Candidosen - Kryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei 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.

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).

<u>Altersgruppe</u>	<u>Dosierung</u>	<u>Empfehlungen</u>
----------------------------	-------------------------	----------------------------

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 oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung und umgekehrt ist keine Änderung der Tagesdosis erforderlich.

Diflucan kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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 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 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, sodass 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 *Histoplasmose* sind begrenzt, sodass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren

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

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. 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.

Diflucan 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_c-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 starker CYP2C9-Inhibitor und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein 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 Lösung zum Einnehmen enthält Glycerol. Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Diflucan Lösung zum Einnehmen enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Diflucan nicht einnehmen.

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_c-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_c-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. In einer anderen Studie, in der Fluconazol in Dosen von 400 mg und 800 mg pro Tag verabreicht wurde, bewirkte Fluconazol in einer Dosis von 400 mg pro Tag und darüber bei 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 der folgenden anderen Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

Rifampicin: Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer Verringerung der Fluconazol-AUC um 25 % und zu einer Verkürzung der Halbwertszeit von Fluconazol um 20 %. Daher

ist bei Patienten, die gleichzeitig Rifampicin erhalten, eine Dosiserhöhung von Fluconazol in Betracht zu ziehen.

Wechselwirkungsstudien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom (CYP)-450-Isoenzym 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzym CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 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 AUC₁₀ von Alfentanil, vermutlich durch eine CYP3A4-Hemmung, Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Alfentanil erforderlich.

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

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

Antikoagulantien: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit standen. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarin-Typ zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Warfarin notwendig.

Benzodiazepine (kurzwirksam), z. B. Midazolam, Triazolam: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. Die gleichzeitige orale Einnahme von 200 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um das 3,7- bzw 2,2-Fache. Die gleichzeitige tägliche Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol 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 AUC₂₄ 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- 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 ersten 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_{τ} 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

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit Fluconazol-Standarddosissen (<200 mg/Tag) als Einmal- oder Mehrfachgabe behandelt wurden, zeigen keine Nebenwirkungen beim Feten.

Es gibt Berichte über multiple kongenitale Missbildungen (wie Brachyzephalie, Dysplasien der Ohren, vergrößerte vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und radiohumerales 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 Standarddosissen 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 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 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 ($>1/10$) 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 ($\geq 1/1.000$; $<1/100$); selten ($\geq 1/10.000$; $<1/1.000$); sehr selten ($<1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Glutamatpyruvattransamina	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4),

	se (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalacetattransami- nase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	(siehe Abschnitt 4.4), Bilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)	hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Arzneimittelausschlag (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse, (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson- Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtsödem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber	

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.

4.9 Überdosierung

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

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

ATC-Klassifizierung

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate
ATC-Code: J02AC01

Wirkmechanismus

nden 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 ein breites Empfindlichkeitsspektrum und *C. krusei* ist gegen Fluconazol resistent.

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

PK/PD-Beziehung

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in 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 von Natur aus nicht für Fluconazol empfindlich sind (z. B. *Candida krusei*). In diesen Fällen kann eine alternative antimykotische Therapie notwendig sein.

Breakpoints (gemäß EUCAST)

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

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>)	Speziesunabhängige Breakpoints ^A
---------------	--------------------------------------	---

						S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	uE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensibel, R = resistent

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

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

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

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 einmal 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 einmal täglich 50 mg betrug die Fluconazol-Konzentration nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende immer noch 5,8 µg/g. Unter einer Dosis von 1-mal wöchentlich 150 mg betrug die Fluconazol-Konzentration im Stratum corneum am 7. Tag 23,4 µg/g und 7 Tage nach der zweiten Dosis immer noch 7,1 µg/g.

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

Biotransformation

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

Ausscheidung

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal 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. $38 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ 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). 7 Patienten beendeten die Studie, in der maximal fünf 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_{max} betrug $1,54 \mu\text{g/ml}$ und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder C_{max} zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Kanzerogenes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

Unter 5 oder 10 mg/kg zeigten sich keine Auswirkungen auf die Feten; unter 25 und 50 mg/kg und höheren Dosen wurde bei den Feten eine Zunahme anatomischer Varianten (überzählige Rippen, Erweiterung des Nierenbeckens) und eine verzögerte Ossifikation beobachtet. Unter Dosen im Bereich von 80 bis 320 mg/kg war die embryonale Sterblichkeit bei den Ratten erhöht und unter den fetalen Missbildungen wurden verkrümmte („wellenförmigen“) 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
Glycerol 85 %
Gereinigtes Wasser
Zitronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Flüssigaroma Kirsch

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Nach dem Öffnen kann Diflucan höchstens 30 Tage lang angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 180-ml-Glasflasche aus bernsteinfarbenem Typ-III-Glas mit Schraubverschluss aus Aluminium.

Ein 20-ml-Messbecher wird mitgeliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Hinweise auf eine Qualitätsminderung wie ungewöhnlicher Geruch, Verfärbung des Präparats, sichtbare Partikel oder Kristallbildung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} [ist national auszufüllen] verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Milliliter der rekonstituierten Suspension enthält 10 mg Fluconazol.

Sonstiger Bestandteil: 0,58 g Saccharose je Milliliter der rekonstituierten Suspension

1 Milliliter der rekonstituierten Suspension enthält 40 mg Fluconazol.

Sonstiger Bestandteil: 0,55 g Saccharose je Milliliter der rekonstituierten Suspension.

Die 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene:

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

Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	- Oropharyngeale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Ösophageale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose). Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Candidurie	200 mg bis 400 mg pro Tag	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Chronisch-atrophische Candidose	50 mg pro Tag	14 Tage
	- Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg pro Tag	Bis zu 28 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.
Genital-Candidosen	- Akute Vaginal-Candidose - Candida-Balanitis	150 mg	Einzeldosis
	- Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden Vaginal-Candidosen (vier oder mehr Episoden pro Jahr)	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (Tag 1, 4 und 7), anschließend Erhaltungsdosis mit 150 mg 1-mal wöchentlich	Erhaltungsdosis: 6 Monate.
Dermatomykosen	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - <i>Candida</i> -Infektionen	150 mg einmal wöchentlich oder 50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen. Bei <i>Tinea pedis</i> kann eine Behandlung über bis zu 6 Wochen notwendig sein.
	- <i>Tinea versicolor</i>	300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich	1 bis 3 Wochen

		50 mg 1-mal täglich	2 bis 4 Wochen
	- <i>Tinea unguium</i> (Onychomykose)	150 mg 1-mal 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.
Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie		200 mg bis 400 mg	Die Behandlung sollte mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie begonnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder auf $>1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ 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 Aufsättigungsdosis sollte sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle orientieren:

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

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):

Indikation	Dosierung	Empfehlungen
- Schleimhaut-Candidose n	Anfangsdosis: 6 mg/kg Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg pro Tag	Die Anfangsdosis kann am ersten Tag verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen
- invasive Candidosen - Kryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei 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.

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).

<u>Altersgruppe</u>	<u>Dosierung</u>	<u>Empfehlungen</u>
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 oder als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung und umgekehrt ist keine Änderung der Tagesdosis erforderlich.

Diflucan kann zu und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Informationen zur Rekonstitution des Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen siehe Abschnitt 6.6. Nach der Rekonstitution ergibt sich eine weiße bis grauweiße Suspension mit Orangengeschmack.

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 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).

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. 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.

Diflucan 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_c-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 starker CYP2C9-Inhibitor und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein 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 Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Diflucan nicht einnehmen.

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_c-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_c-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. In einer anderen Studie, in der Fluconazol in Dosen von 400 mg und 800 mg pro Tag verabreicht wurde, bewirkte Fluconazol in einer Dosis von 400 mg pro Tag und darüber bei 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 der folgenden anderen Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

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

Wechselwirkungsstudien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom(CYP)-450-Isoenzyms 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzyms CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 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 AUC₁₀ von Alfentanil, vermutlich durch eine CYP3A4-Hemmung. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Alfentanil erforderlich.

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

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

Antikoagulantien: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit standen. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarin-Typ zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Warfarin notwendig.

Benzodiazepine (kurzwirksam), z. B. Midazolam, Triazolam: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. Die gleichzeitige orale Einnahme von 200 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um das 3,7- bzw 2,2-Fache. Die gleichzeitige tägliche Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit

Fluconazol 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- 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_{τ} 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

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit Fluconazol-Standarddosierungen (<200 mg/Tag) als Einmal- oder Mehrfachgabe behandelt wurden, zeigen keine Nebenwirkungen beim Feten.

Es gibt Berichte über multiple kongenitale Missbildungen (wie Brachyzephalie, Dysplasien der Ohren, vergrößerte vordere Fontanelle, Femurverkrümmung und radiohumerales 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 Standarddosierungen 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 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 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 (>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 ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe

			Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Glutamatpyruvattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubinanstieg (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Arzneimittelausschlag (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse, (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtssödem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber	

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.

4.9 Überdosierung

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

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

ATC-Klassifizierung

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- α -Lanosterol-Demethylierung bei Pilzen, die ein essenzieller Schritt der Ergosterol-Biosynthese von Pilzen ist. Die Akkumulation von 14- α -Methyl-Sterolen korreliert mit dem nachfolgenden Ergosterol-Verlust in der Zellmembran der Pilze und könnte für die antimykotische Wirkung von Fluconazol verantwortlich sein. Es hat sich gezeigt, dass Fluconazol eine höhere Selektivität für Cytochrom-P450-Enzyme von Pilzen als für verschiedene Cytochrom-P450-Enzymsysteme bei Säugetieren hat.

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

In-vitro-Wirksamkeit

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

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

PK/PD-Beziehung

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in 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 von Natur aus nicht für Fluconazol empfindlich sind (z. B. *Candida krusei*). In diesen Fällen kann eine alternative antimykotische Therapie notwendig sein.

Breakpoints (gemäß EUCAST)

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

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S≤/R>)	Speziesunabhängige
---------------	--------------------------------------	--------------------

						Breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	uE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensibel, R = resistent

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

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

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

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 Aufsattdosis (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 selektiver Inhibitor der Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 (siehe Abschnitt 4.5). Fluconazol hemmt darüber hinaus auch das Isoenzym CYP2C19.

Ausscheidung

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal 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. $38 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ 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_{max} betrug $1,54 \mu\text{g/ml}$ und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder C_{max} zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Kanzerogenes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

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

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

Unter 20 mg/kg per os war das Einsetzen des Geburtsvorgangs leicht verzögert und bei 20 mg/kg und 40 mg/kg intravenös wurden bei einigen Muttertieren eine Dystokie und ein verlängerter Geburtsvorgang beobachtet. Die Störungen des Geburtsvorgangs unter diesen Dosierungen spiegelten sich in einer leicht erhöhten Zahl an Totgeburten und einer verminderten neonatalen Überlebensrate wider. Derartige Auswirkungen auf den Geburtsvorgang lassen sich durch die für diese Spezies spezifischen 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
Natriumcitrat
Zitronensäure, wasserfrei
Natriumbenzoat
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 24 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 (60-ml-Flasche): Nicht über 25 °C lagern.

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 10 mg/ml (175-ml-Flasche): Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten 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 und zugehörige Bezeichnungen 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:

Eine 60-ml-Flasche enthält 24,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach der Rekonstitution beträgt das Volumen der Suspension 40 ml und das verwendbare Volumen 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 110 ml und das verwendbare Volumen 100 ml.

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:

Eine 60-ml-Flasche enthält 24,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach der Rekonstitution beträgt das Volumen der Suspension 40 ml und das verwendbare Volumen 35 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der 60-ml-Flasche können ein 5-ml-Messlöffel und/oder eine skalierte 5-ml-Spritze und Flaschenadapter beiliegen.

Der 175-ml-Flasche liegt ein Messbecher 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.

Für die 60-ml-Flasche:

1. Auf die Flasche klopfen, um das Pulver zu lösen.
2. Etwas kohlensäurefreies Wasser hinzufügen und kräftig schütteln. Bis zu der entsprechenden Markierung auf der Flasche Wasser hinzufügen (die hinzugefügte Menge Wasser entspricht 24 ml).
3. Über 1 bis 2 Minuten kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.
4. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Etikett der Flasche schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 28 Tage).

Für die 175-ml-Flasche: (Nur anwendbar, wenn in Ihrem Land erhältlich)

1. Auf die Flasche klopfen, um das Pulver zu lösen.
2. 66 ml kohlensäurefreies Wasser abmessen und das Wasser in die Flasche geben.
3. Über 1 bis 2 Minuten kräftig schütteln, um eine homogene Suspension zu erhalten.
4. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Etikett der Flasche schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 28 Tage).

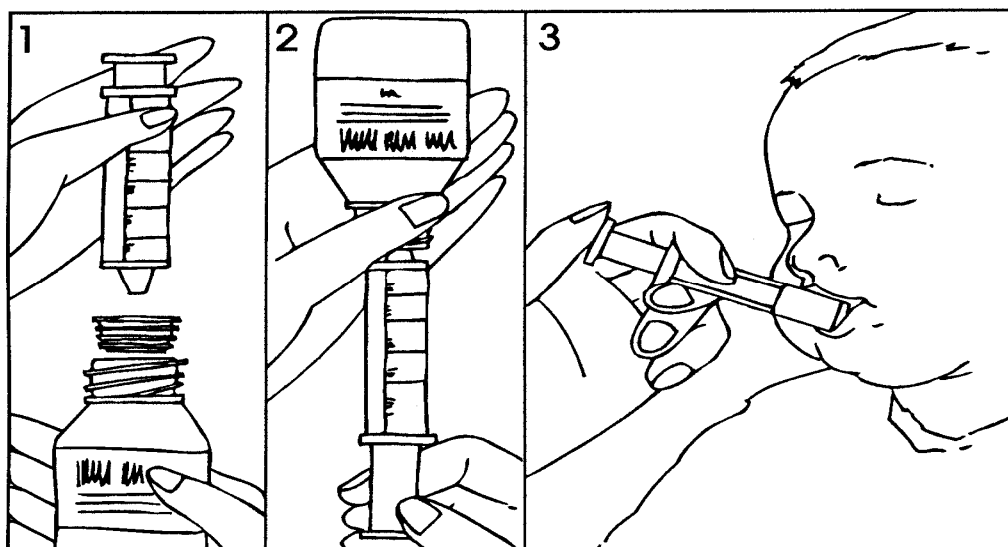
Hinweise für den Gebrauch:

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

Hinweise zum Gebrauch der Spritze für die Anwendung bei Kindern: (Nur anwendbar, wenn in Ihrem Land erhältlich)

Die fertige Suspension gut schütteln.

1. Die Flasche öffnen (Sicherheitsverschluss);
2. Den an der Spritze angebrachten Adapter in den Flaschenhals einführen (1, 2 – siehe Abbildung 1);
3. Die Flasche mit der Spritze auf den Kopf drehen und die vom Arzt verordnete Menge an Suspension aufziehen (Abbildung 2). Die Skalierung auf der Spritze gibt Milliliter an. Die maximale Tagesdosis für Erwachsene darf bei Kindern nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2)
4. Die Spritze von der Flasche abnehmen.
5. Bei kleinen Kindern kann das Arzneimittel direkt aus der Spritze in den Mund gegeben werden. Das Kind sollte während der Verabreichung aufrecht sitzen. Die Spritze dazu in das Innere der Wange richten und die Suspension langsam in den Mund des Kindes fließen lassen (Abbildung 3). Bei älteren Kindern kann die Suspension auf einen Löffel gegeben und vom Kind eingenommen werden.
6. Die Spritze nach der Anwendung ausspülen.
7. Die Flasche mit dem Sicherheitsverschluss verschließen; der Adapter bleibt auf dem Flaschenhals.



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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} [ist national auszufüllen] verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Infusionslösung
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeweils 25 ml Infusionslösung enthalten 50 mg Fluconazol.
Jeweils 50 ml Infusionslösung enthalten 100 mg Fluconazol.
Jeweils 100 ml Infusionslösung enthalten 200 mg Fluconazol.
Jeweils 200 ml Infusionslösung enthalten 400 mg Fluconazol.

1 Milliliter enthält 2 mg Fluconazol.

Sonstiger Bestandteil: 1 Milliliter enthält außerdem 9 mg Natriumchlorid (entsprechend 0,154 mmol Natrium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.

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

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

Diflucan 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 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

Erwachsene:

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

Behandlung von Schleimhaut-Candidosen	- Oropharyngeale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	7 bis 21 Tage (bis zur Remission der oropharyngealen Candidose) Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Ösophageale Candidose	Anfangsdosis: 200 mg bis 400 mg an Tag 1 Nachfolgende Dosis: 100 mg bis 200 mg pro Tag	14 bis 30 Tage (bis zur Remission der ösophagealen Candidose) Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Candidurie	200 mg bis 400 mg pro Tag	7 bis 21 Tage. Bei Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr kann die Behandlungsdauer verlängert werden.
	- Chronisch-atrophische Candidose	50 mg pro Tag	14 Tage
	- Chronisch-mukokutane Candidose	50 mg bis 100 mg pro Tag	Bis zu 28 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
nital-Candidosen	- akute Vaginal-Candidose - Candida-Balanitis	150 mg	Einzeldosis
	- Behandlung und Prophylaxe von rezidivierenden Vaginal-Candidosen (4 oder mehr Episoden pro Jahr)	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (Tag 1, 4 und 7), anschließend Erhaltungsdosis mit 150 mg 1-mal wöchentlich	Erhaltungsdosis: 6 Monate

Prophylaxe von Candida-Infektionen bei Patienten mit anhaltender Neutropenie		200 mg bis 400 mg	Die Behandlung sollte mehrere Tage vor dem erwarteten Beginn der Neutropenie begonnen und nach Abklingen der Neutropenie (wenn die Neutrophilenzahl wieder auf $>1.000 \text{ Zellen/mm}^3$ 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 Aufsattdosis sollte sich die Tagesdosis (entsprechend der Indikation) an der folgenden Tabelle orientieren:

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Da nur begrenzte Daten zu Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen, 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):

Indikation	Dosierung	Empfehlungen
- Schleimhaut-Candidosen	Anfangsdosis: 6 mg/kg Nachfolgende Dosis: 3 mg/kg pro Tag	Die Anfangsdosis kann am 1. Tag verabreicht werden, um schneller Steady-State-Konzentrationen zu erreichen
- Invasive Candidosen - Kryptokokkenmeningitis	Dosis: 6 bis 12 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Erhaltungstherapie zur Prävention rezidivierender Kryptokokkenmeningitis bei Kindern mit hohem Rezidivrisiko	Dosis: 6 mg/kg pro Tag	Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung
- Prophylaxe von <i>Candida</i> -Infektionen bei 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 Diflucan 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. Diflucan ist in 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung formuliert und jeweils 200 mg (100-ml-Flasche) enthalten 15 mmol Na⁺ und 15 mmol Cl⁻. Da Diflucan 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 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 *Histoplasmose* sind begrenzt, so dass keine Dosierungsangaben gemacht werden können.

Nieren

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

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. 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.

Diflucan 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_c-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 starker CYP2C9-Inhibitor und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein 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

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_c-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_c-Verlängerung schwerwiegende Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Wechselwirkungsstudien durchgeführt. In einer Studie kam es unter 200 mg Fluconazol pro Tag nicht zu einer Verlängerung des QT_c-Intervalls. In einer anderen Studie, in der Fluconazol in Dosen von 400 mg und 800 mg pro Tag verabreicht wurde, bewirkte Fluconazol in einer Dosis von 400 mg pro Tag und darüber bei 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 der folgenden anderen Arzneimittel ist Vorsicht geboten und eine Dosisanpassung erforderlich:

Einfluss anderer Arzneimittel auf Fluconazol

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

Wechselwirkungsstudien haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von oralem Fluconazol mit Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Resorption von Fluconazol nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.

Einfluss von Fluconazol auf andere Arzneimittel

Fluconazol ist ein starker Inhibitor des Cytochrom(CYP)-450-Isoenzyms 2C9 und ein mäßiger CYP3A4-Inhibitor. Darüber hinaus ist Fluconazol ein Inhibitor des Isoenzyms CYP2C19. Zusätzlich zu den weiter unten beschriebenen beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen besteht ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen anderer über CYP2C9 und CYP3A4 metabolisierter Wirkstoffe, wenn diese gemeinsam mit Fluconazol verabreicht werden. Daher ist bei derartigen Kombinationen Vorsicht geboten und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Fluconazol hält die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol noch 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

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

Antikoagulantien: Nach der Markteinführung wurden, wie auch unter anderen Azol-Antimykotika, bei gleichzeitig mit Fluconazol und Warfarin behandelten Patienten Blutungsereignisse (Blutergüsse, Nasenbluten, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Meläna) beobachtet, die in Verbindung mit einer verlängerten Prothrombinzeit standen. Unter der gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol und Warfarin war die Prothrombinzeit, vermutlich über eine Hemmung des Warfarin-Metabolismus durch CYP2C9, bis zum 2-Fachen verlängert. Bei Patienten, die Antikoagulantien vom Cumarin-Typ zusammen mit Fluconazol erhalten, muss die Prothrombinzeit sorgfältig überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Warfarin notwendig.

Benzodiazepine (kurzwirksam) , z. B. Midazolam, Triazolam: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration und psychomotorischen Wirkung von Midazolam. Die gleichzeitige orale Einnahme von 200 mg Fluconazol und 7,5 mg Midazolam erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um das 3,7- bzw 2,2-Fache. Die gleichzeitige tägliche Gabe von 200 mg Fluconazol und 0,25 mg Triazolam oral erhöhte die AUC und die Halbwertszeit von Triazolam um das 4,4- bzw. 2,3-Fache. Unter gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol 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- 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_{τ} 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

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die im 1. Trimenon mit Fluconazol-Standarddosierungen (<200 mg/Tag) als Einmal- oder Mehrfachgabe behandelt wurden, zeigen keine Nebenwirkungen beim Feten.

Es gibt Berichte über multiple kongenitale Missbildungen (wie Brachyzephalie, 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 Standarddosierungen 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 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 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 ($>1/10$) 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 ($\geq 1/1.000$; $<1/100$); selten ($\geq 1/10.000$; $<1/1.000$); sehr selten ($<1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitminderung	Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypokaliämie
Psychiatrische Erkrankungen		Somnolenz, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfälle, Parästhesien, Schwindelgefühl, Änderung des Geschmacksempfindens	Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			<i>Torsade de pointes</i> (siehe Abschnitt 4.4), QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit	Obstipation, Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Glutamatpyruvattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase (siehe Abschnitt 4.4), Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut (siehe Abschnitt 4.4)	Cholestase (siehe Abschnitt 4.4), Ikterus (siehe Abschnitt 4.4), Bilirubin-Anstieg (siehe Abschnitt 4.4)	Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4), hepatozelluläre Nekrose (siehe Abschnitt 4.4), Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Leberzellschädigung (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag (siehe Abschnitt 4.4)	Arzneimittelausschlag (siehe Abschnitt 4.4), Urtikaria (siehe Abschnitt 4.4), Pruritus, vermehrtes Schwitzen	Toxische epidermale Nekrolyse, (siehe Abschnitt 4.4), Stevens-Johnson-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), akute generalisierte exanthematöse Pustulose (siehe Abschnitt 4.4), exfoliative Dermatitis, Angioödem, Gesichtssödem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Abgeschlagenheit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber	

Kinder und Jugendliche

Art und Häufigkeit der in klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen beobachteten

Nebenwirkungen und Laborwertänderungen waren mit den bei Erwachsenen beschriebenen vergleichbar.

4.9 Überdosierung

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

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

ATC-Klassifizierung

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 die meisten klinisch geläufigen *Candida*-Spezies auf (einschließlich *C. albicans*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*). *C. glabrata* zeigt ein breites Empfindlichkeitsspektrum und *C. krusei* ist gegen Fluconazol resistent.

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

PK/PD-Beziehung

In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich bei experimentellen Mykosen durch *Candida*-Spezies eine Korrelation zwischen den MHK-Werten und der Wirksamkeit. In klinischen Studien wurde ein nahezu linearer Zusammenhang im Verhältnis 1:1 zwischen der AUC und der Fluconazol-Dosis beobachtet. Darüber hinaus besteht ein direkter, wenn auch unvollständiger Zusammenhang zwischen der AUC oder Dosis und einem erfolgreichen klinischen Ansprechen auf die Behandlung bei oralen Candidosen und in 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. Pilzstämmen, die einen oder mehrere dieser Resistenzmechanismen ausgebildet haben, weisen bekanntermaßen eine hohe minimale Hemmkonzentration (MHK) für Fluconazol auf, was negative Auswirkungen auf die *In-vivo*-Wirksamkeit und die klinische Wirksamkeit hat.

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

Breakpoints (gemäß EUCAST)

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

Antimykotikum	Speziesabhängige Breakpoints (S≤R>)					Speziesunabhängige Breakpoints ^A S≤/R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	uE	--	2/4	2/4	2/4

S = sensibel, R = resistent

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

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

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

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 Aufsattdosis (an Tag 1) in Höhe des Doppelten der üblichen Tagesdosis können an Tag 2 Plasmaspiegel in der Größenordnung von ca. 90 % des Steady States erreicht werden.

Verteilung

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

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

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

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

Biotransformation

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

Ausscheidung

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit von Fluconazol beträgt etwa 30 Stunden. Die Substanz wird vorwiegend renal 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_{max} betrug 1,54 µg/ml und wurde 1,3 Stunden nach Einnahme erreicht. Die durchschnittliche AUC lag bei $76,4 \pm 20,3$ µg x h/ml und die mittlere terminale Halbwertszeit bei 46,2 Stunden. Diese pharmakokinetischen Werte liegen über den analogen Parametern, die bei jungen männlichen Probanden gefunden wurden. Die Begleitmedikation mit Diuretika hatte keine signifikante Änderung von AUC oder C_{max} zur Folge. Darüber hinaus waren die Kreatinin-Clearance (74 ml/min), der prozentuale Wirkstoffanteil, der unverändert im Urin wiedergefunden wurde (0 bis 24 h: 22 %), und die geschätzte renale Clearance von Fluconazol (0,124 ml/min/kg) bei älteren Menschen generell niedriger als bei jüngeren Probanden. Daher scheint die veränderte Disposition von Fluconazol bei älteren Menschen mit der häufig eingeschränkten Nierenfunktion in dieser Gruppe zusammenzuhängen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Kanzerogenes Potenzial

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

es unter einer Behandlung mit 5 und 10 mg/kg/Tag zu einem vermehrten Auftreten von hepatozellulären Adenomen.

Reproduktionstoxizität

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

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

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

Durchstechflaschen aus Glas: 5 Jahre

Weich-PVC-Beutel: 18 Monate

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen aus Glas: Nicht einfrieren.

Weich-PVC-Beutel: Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung sollte unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sofort verabreicht werden. Wird sie nicht sofort verabreicht, so liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Infusionsdurchstechflaschen aus Typ-I-Glas, versiegelt mit Gummistopfen und Aluminiumkappen.
Weich-PVC-Beutel.

Packungsgrößen: Durchstechflaschen aus Glas mit 30, 50, 100 oder 250 ml.
1, 5, 10 oder 20 Weich-PVC-Beutel (100 oder 200 ml).

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:

- a) Dextrose 5 % und 20 %
- b) Ringerlösung
- c) Hartmann-Lösung
- d) Kaliumchlorid in Dextrose
- e) Natriumbicarbonat 4,2 % und 5 %
- f) Aminosyn 3,5 %
- g) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (Lösung zur Interperitonealdialyse Soln 6,36 %)

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} [ist national auszufüllen] verfügbar.

ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (Kapseln)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Hartkapseln
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactosemonohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg
[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

Blisterpackung (Kapseln)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Hartkapseln
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (Kapseln)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 100 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 200 mg Hartkapseln
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 50 mg Fluconazol
Eine Hartkapsel enthält 100 mg Fluconazol
Eine Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol
Eine Hartkapsel enthält 200 mg Fluconazol

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactosemonohydrat.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 oder 500 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}
<{Tel.-Nr.:}>
<{Fax-Nr.:}>
<{e-mail}>

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 mg

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 100 mg

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 200 mg

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blisterpackungen (Kapseln)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 100 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Hartkapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 200 mg Hartkapseln
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:
(oder)
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (5 mg/ml Lösung zum Einnehmen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose und Glycerol.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen
1 Flasche - 150 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

Nach dem Öffnen kann Diflucan höchstens 30 Tage lang angewendet werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml
[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flaschenetikett (5 mg/ml Lösung zum Einnehmen)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der Lösung zum Einnehmen enthält 5 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose und Glycerol.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Lösung zum Einnehmen
1 Flasche - 150 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

Nach dem Öffnen kann Diflucan höchstens 30 Tage lang angewendet werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – 60-ml-Flasche und 175-ml-Flasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 10 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche – 35 ml Suspension nach der Rekonstitution
1 Flasche – 100 ml Suspension nach der Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis
(oder)
EXP

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

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (60-ml-Flasche): Nicht über 25 °C lagern.
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (175-ml-Flasche): Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 10 mg/ml
[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flaschenetikett (10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – 60-ml-Flasche und 175-ml-Flasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 10 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche – 35 ml Suspension nach der Rekonstitution
1 Flasche – 100 ml Suspension nach der Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

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

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

(Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (60-ml-Flasche)): Nicht über 25 °C lagern.
(Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (175-ml-Flasche)): Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Schachtel (40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – 60-ml-Flasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 40 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche – 35 ml Suspension nach der Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP
Eventuell verbleibende Suspension muss 28 Tage nach der Rekonstitution verworfen werden.

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

(oder)

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 40 mg/ml

[ist national auszufüllen]

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Flaschenetikett (40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen – 60-ml-Flasche)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der rekonstituierten Suspension enthalten 40 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Saccharose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche – 35 ml Suspension nach der Rekonstitution

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

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

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

(Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) Nicht über 25 °C lagern.
Die Flasche fest verschlossen halten.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (i.v.-Durchstechflaschen aus Glas mit 30, 50, 100 oder 250 ml, PVC-Beutel mit 100 und 200 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Infusionslösung
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 2 mg Fluconazol.

Jeweils 25 ml Infusionslösung enthalten 50 mg Fluconazol.
Jeweils 50 ml Infusionslösung enthalten 100 mg Fluconazol.
Jeweils 100 ml Infusionslösung enthalten 200 mg Fluconazol.
Jeweils 200 ml Infusionslösung enthalten 400 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche – 25 ml Lösung
1 Durchstechflasche – 50 ml Lösung
1 Durchstechflasche – 100 ml Lösung
1 Durchstechflasche – 200 ml Lösung
5, 10, 20 PVC-Beutel – 100 ml Lösung
5, 10, 20 PVC-Beutel – 200 ml Lösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

(Durchstechflaschen aus Glas) Nicht einfrieren.
(PVC-Beutel) Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT (i.v.-Durchstechflaschen aus Glas mit 50, 100 oder 250 ml, PVC-Beutel mit 100 und 200 ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Infusionslösung
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 2 mg Fluconazol.

Jeweils 50 ml Infusionslösung enthalten 100 mg Fluconazol.

Jeweils 100 ml Infusionslösung enthalten 200 mg Fluconazol.

Jeweils 200 ml Infusionslösung enthalten 400 mg Fluconazol.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke und Natriumhydroxid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche – 50 ml Lösung

1 Durchstechflasche – 100 ml Lösung

1 Durchstechflasche – 200 ml Lösung

1 PVC-Beutel – 100 ml Lösung

1 PVC-Beutel – 200 ml Lösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Ausschließlich zur einmaligen Anwendung. Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
(oder)
EXP

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

(Durchstechflaschen aus Glas) Nicht einfrieren.
(PVC-Beutel) Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:
(oder)
Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

[ist national auszufüllen]

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT (i.v.-Durchstechflasche aus Glas mit 30 ml)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Infusionslösung
[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis
(oder)
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNGEN

Ch.-B.:
(oder)
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

25 ml Lösung

6. WEITERE ANGABEN

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Kapseln [siehe Anhang I – ist national auszufüllen] Fluconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Diflucan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Diflucan beachten?
3. Wie ist Diflucan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diflucan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DIFLUCAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diflucan gehört zur Arzneimittelklasse der sogenannten „Antimykotika“. Der Wirkstoff in Diflucan ist Fluconazol.

Diflucan wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Pilze verursacht sind. Die häufigste Ursache von Pilzinfektionen ist ein Hefepilz mit dem Namen *Candida*.

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel zur Behandlung von Genitalsoor, einer Infektion der Scheide oder des Penis, verordnen.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DIFLUCAN BEACHTEN?

Diflucan darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie gegen Fluconazol, andere Arzneimittel, die Sie gegen eine Pilzinfektion eingenommen haben, oder einen der sonstigen Bestandteile von Diflucan überempfindlich (allergisch) sind. Mögliche Beschwerden sind Juckreiz, Hautrötung und Atemprobleme.
- wenn Sie Astemizol oder Terfenadin einnehmen (Arzneimittel aus der Gruppe der Antihistaminika, die bei Allergien eingesetzt werden).
- wenn Sie Cisaprid einnehmen (Arzneimittel gegen Magenbeschwerden).
- wenn Sie Pimozid einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen).
- wenn Sie Chinidin einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Erythromycin einnehmen (Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen)

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diflucan ist erforderlich

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- Leber- oder Nierenprobleme haben,
- eine Herzerkrankung haben, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen,
- einen zu hohen oder zu niedrigen Gehalt an Kalium, Kalzium oder Magnesium im Blut haben,

- schwere Hautreaktionen haben (wie Juckreiz, Hautrötung oder Atemprobleme).

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel ist zwar für Erwachsene bestimmt, kann aber bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) angewendet werden, wenn die Behandlung unbedingt erforderlich ist und es keine geeignete Alternative gibt. In diesem Fall sollte das Arzneimittel genau wie von Erwachsenen eingenommen werden.

Bei Einnahme von Diflucan mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn Sie Astemizol, Terfenadin (ein Antihistaminikum zur Behandlung von Allergien), Cisaprid (wird bei Magenverstimmungen eingenommen), Pimozid (wird zur Behandlung von psychischen Erkrankungen eingenommen), Chinidin (wird zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingenommen) oder Erythromycin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen) anwenden, da diese nicht zusammen mit Diflucan eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt „Diflucan darf nicht eingenommen werden“).

Bei einigen Arzneimitteln sind Wechselwirkungen mit Diflucan möglich. Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Rifampicin oder Rifabutin (Antibiotika gegen Infektionen)
- Alfentanil, Fentanyl (Narkosemittel)
- Amitriptylin, Nortriptylin (Arzneimittel gegen Depressionen)
- Amphotericin B, Voriconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- Blutverdünnende Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern (Warfarin oder ähnliche Arzneimittel)
- Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam oder ähnliche Arzneimittel), die als Schlafmittel oder gegen Angst eingesetzt werden
- Carbamazepin, Phenytoin (Arzneimittel gegen Krampfanfälle [„Epilepsie“])
- Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Felodipin und Losartan (gegen Hypertonie [Bluthochdruck])
- Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus (zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung)
- Cyclophosphamid, Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin oder ähnliche Arzneimittel) zur Behandlung von Krebserkrankungen
- Halofantrin (Arzneimittel gegen Malaria)
- Statine (Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin oder ähnliche Arzneimittel) zur Senkung eines hohen Cholesterinspiegels
- Methadon (gegen Schmerzen)
- Celecoxib, Flurbiprofen, Naproxen, Ibuprofen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac (Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR])
- Orale Kontrazeptiva („Pille“ zur Verhütung)
- Prednison (Steroid)
- Zidovudin, auch unter der Abkürzung AZT bekannt; Saquinavir (bei Patienten mit HIV-Infektion)
- Arzneimittel gegen Diabetes mellitus wie Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid oder Tolbutamid
- Theophyllin (bei Asthma)
- Vitamin A (Nahrungsergänzungsmittel)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Diflucan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie können die Kapseln zu den Mahlzeiten oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, versuchen, schwanger zu werden, oder stillen. Sie sollten Diflucan in der Schwangerschaft oder Stillzeit nur dann einnehmen, wenn Ihr Arzt es Ihnen ausdrücklich gesagt hat.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es gelegentlich zu Schwindelgefühl oder („epileptischen“) Krampfanfällen kommen kann.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diflucan

Dieses Arzneimittel enthält eine geringe Menge Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Diflucan erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. WIE IST DIFLUCAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie das Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie die Kapseln ungeöffnet und unzerkaut mit einem Glas Wasser ein.

Erwachsene

150 mg als Einmaldosis

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine andere Dosis verordnet. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel immer so ein, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ältere Patienten

Es sollte die übliche Dosis wie bei Erwachsenen eingenommen werden.

Patienten mit Nierenproblemen

Es sollte die übliche Dosis wie bei Erwachsenen eingenommen werden.

Wie schnell beginnt die Behandlung zu wirken?

Vaginalsoor

Ihre Infektion sollte innerhalb weniger Tage beginnen abzuklingen - einige Frauen bemerken bereits nach einem Tag eine Besserung.

Suchen Sie bitte erneut Ihren Arzt auf, wenn die Infektion nicht innerhalb weniger Tage abklingt.

Soorinfektion des Penis

Ihre Infektion sollte innerhalb weniger Tage beginnen abzuklingen, es kann aber bis zu einer Woche dauern.

Wenden Sie sich bitte erneut an Ihren Arzt, wenn die Infektion nach einer Woche noch nicht abgeklungen ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Diflucan eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Kapseln auf einmal einnehmen, kann dies zu Unwohlsein führen. Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder der Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses in Verbindung. Eine Überdosierung kann zum Beispiel dazu führen, dass Sie Dinge hören, sehen, fühlen oder denken, die nicht real sind (Halluzinationen, Verfolgungswahn). Möglicherweise ist eine auf die Beschwerden gerichtete Behandlung erforderlich (falls erforderlich mit die Körperfunktionen unterstützenden Maßnahmen und einer Magenspülung).

Wenn Sie die Einnahme von Diflucan vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese einnehmen, sobald Sie daran denken. Lassen Sie die vergessene Dosis jedoch aus, wenn es fast Zeit für die nächste Dosis ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Diflucan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei einigen Menschen kommt es zu **allergischen Reaktionen**, allerdings sind schwerwiegende allergische Reaktionen selten. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Beschwerden auftreten.:

- Plötzliches pfeifendes Atemgeräusch, Atemprobleme oder Engegefühl im Brustkorb
- Anschwellen von Augenlidern, Gesicht oder Lippen
- Juckreiz am gesamten Körper, Hautrötung oder juckende rote Flecken auf der Haut
- Hautausschlag
- Schwere Hautreaktionen wie ein blasenbildender Hautausschlag (der auch den Mund und die Zunge betreffen kann)

Diflucan kann Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Folgende Symptome einer Leberfunktionsstörung können auftreten:

- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht)

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, beenden Sie sofort die Einnahme von Diflucan und **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**.

Andere Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker bitte außerdem, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Häufige Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten, sind:

- Kopfschmerzen
- Magenbeschwerden, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Anstieg von Blut- oder Leberwerten
- Hautausschlag

Gelegentlich zu beobachtende Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten, sind:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, die zu Hautblässe und Schwäche oder Atemnot führen kann
- Appetitminderung
- Unfähigkeit zu schlafen, Schläfrigkeit
- „Epileptische“ Krampfanfälle, Schwindelgefühl, Drehschwindel, Kribbeln, Stechen oder Taubheitsgefühl, Veränderung des Geschmacksempfindens
- Verstopfung, Verdauungsprobleme, Blähungen, Mundtrockenheit
- Muskelschmerzen
- Leberschädigung und Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht)
- Quaddeln, Blasenbildung (Nesselsucht), Juckreiz, vermehrtes Schwitzen
- Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber

Seltene Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten, sind:

- Zu niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen, die an der Infektionsabwehr beteiligt sind, sowie von Blutzellen, die bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen
- Rote oder violette Hautverfärbung, die durch eine niedrige Zahl an Blutplättchen verursacht sein kann, andere Änderungen bei den Blutzellen
- Niedriger Kaliumgehalt im Blut
- Veränderung der Blutchemie (hoher Cholesterinspiegel, Fettgehalt)
- Zittern
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), Veränderungen der Herzfrequenz oder des Herzrhythmus
- Lebersversagen
- Allergische Reaktionen (manchmal schwer ausgeprägt), wie ein ausgedehnter blasenbildender Hautausschlag und Abschälen der Haut, schwere Hautreaktionen, Anschwellen der Lippen oder des Gesichts
- Haarausfall

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DIFLUCAN AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nicht über 30 °C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Diflucan enthält

- Der Wirkstoff ist Fluconazol.
- Eine Hartkapsel enthält 150 mg Fluconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind:

Kapselinhalt: Lactosemonohydrat, Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat und Natriumlaurylsulfat

Zusammensetzung der Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171) und Patentblau V (E131)

Drucktinte: Schellack (Glasur), schwarzes Eisenoxid, N-Butylalkohol, dehydrierter Alkohol, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, industrieller Brennsprit, Isopropylalkohol, starker Salmiakgeist, Kaliumhydroxid

Wie Diflucan aussieht und Inhalt der Packung

- Diflucan 150 mg Hartkapseln haben einen türkisblauen Körper und eine türkisblaue Kappe. Sie sind in schwarzer Tinte mit „FLU-150“ und „Pfizer“ bedruckt.
- Diflucan ist in Blisterpackungen mit einer Kapsel erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar: [ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 50 mg Kapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 100 mg Kapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 150 mg Kapseln
Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 200 mg Kapseln

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Fluconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Diflucan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Diflucan beachten?
3. Wie ist Diflucan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diflucan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DIFLUCAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diflucan gehört zur Arzneimittelklasse der so genannten „Antimykotika“. Der Wirkstoff in Diflucan ist Fluconazol.

Diflucan wird angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Pilze verursacht sind. Es kann darüber hinaus auch zur Vorbeugung von Candida-Infektionen angewendet werden. *Candida* ist ein Hefepilz und der häufigste Erreger von Pilzinfektionen.

Erwachsene

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Infektionen verordnen:

- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns
- Kokzidioidomykose – eine Erkrankung der Bronchien und Atemwege
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind
- Schleimhautsoor – Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung
- Genitalsoor – Infektionen der Scheide oder des Penis
- Hautinfektionen – z. B. Fußpilz, Borkenflechte, Pilzinfektionen im Leistenbereich, Nagelpilz

Darüber hinaus können Sie Diflucan aus den folgenden Gründen erhalten:

- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis
- zur Vorbeugung von Rückfällen eines Schleimhautsoors
- zur Verminderung von Rückfällen bei Scheidensoor
- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)

Kinder und Jugendliche (0 bis 17 Jahre)

Bei Kindern kann dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen verordnet werden:

- Schleimhautsoor – Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind
- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns

Darüber hinaus kann Diflucan

- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet),
- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis verordnet werden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DIFLUCAN BEACHTEN?

Diflucan darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie gegen Fluconazol, andere Arzneimittel, die Sie gegen eine Pilzinfektion eingenommen haben, oder einen der sonstigen Bestandteile von Diflucan überempfindlich (allergisch) sind. Mögliche Beschwerden sind Juckreiz, Hautrötung und Atemprobleme.
- wenn Sie Astemizol oder Terfenadin einnehmen (Arzneimittel aus der Gruppe der Antihistaminika, die bei Allergien eingesetzt werden).
- wenn Sie Cisaprid einnehmen (Arzneimittel gegen Magenbeschwerden).
- wenn Sie Pimozid einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen).
- wenn Sie Chinidin einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Erythromycin einnehmen (Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diflucan ist erforderlich

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- Leber- oder Nierenprobleme haben,
- eine Herzerkrankung haben, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen,
- einen zu hohen oder zu niedrigen Gehalt an Kalium, Kalzium oder Magnesium im Blut haben,
- schwere Hautreaktionen haben (wie Juckreiz, Hautrötung oder Atemprobleme).

Bei Einnahme von Diflucan mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn Sie Astemizol, Terfenadin (ein Antihistaminikum zur Behandlung von Allergien), Cisaprid (wird bei Magenverstimmungen eingenommen), Pimozid (wird zur Behandlung von psychischen Erkrankungen eingenommen), Chinidin (wird zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingenommen) oder Erythromycin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen) anwenden, da diese nicht zusammen mit Diflucan eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt „Diflucan darf nicht eingenommen werden“).

Bei einigen Arzneimitteln sind Wechselwirkungen mit Diflucan möglich. Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Rifampicin oder Rifabutin (Antibiotika gegen Infektionen)
- Alfentanil, Fentanyl (Narkosemittel)
- Amitriptylin, Nortriptylin (Arzneimittel gegen Depressionen)
- Amphotericin B, Voriconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- Blutverdünnende Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern (Warfarin oder ähnliche Arzneimittel)
- Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam oder ähnliche Arzneimittel), die als Schlafmittel oder gegen Angst eingesetzt werden
- Carbamazepin, Phenytoin (Arzneimittel gegen Krampfanfälle [„Epilepsie“])

- Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Felodipin und Losartan (gegen Hypertonie [Bluthochdruck])
- Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus (zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung)
- Cyclophosphamid, Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin oder ähnliche Arzneimittel) zur Behandlung von Krebserkrankungen
- Halofantrin (Arzneimittel gegen Malaria)
- Statine (Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin oder ähnliche Arzneimittel) zur Senkung eines hohen Cholesterinspiegels
- Methadon (gegen Schmerzen)
- Celecoxib, Flurbiprofen, Naproxen, Ibuprofen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac (Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR])
- Orale Kontrazeptiva („Pille“ zur Verhütung)
- Prednison (Steroid)
- Zidovudin, auch unter der Abkürzung AZT bekannt; Saquinavir (bei Patienten mit HIV-Infektion)
- Arzneimittel gegen Diabetes mellitus wie Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid oder Tolbutamid
- Theophyllin (bei Asthma)
- Vitamin A (Nahrungsergänzungsmittel)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Diflucan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Die Kapseln können zu den Mahlzeiten oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, versuchen, schwanger zu werden, oder stillen. Sie sollten Diflucan in der Schwangerschaft oder Stillzeit nur dann einnehmen, wenn Ihr Arzt es Ihnen ausdrücklich gesagt hat.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es gelegentlich zu Schwindelgefühl oder („epileptischen“) Krampfanfällen kommen kann.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diflucan

Dieses Arzneimittel enthält eine geringe Menge Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Diflucan erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. WIE IST DIFLUCAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie das Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Nehmen Sie die Kapseln ungeöffnet und unzerkaut mit einem Glas Wasser ein. Sie sollten die Kapseln möglichst jeden Tag um die gleiche Uhrzeit einnehmen.

Die folgende Tabelle gibt die üblichen Dosen des Arzneimittels bei den verschiedenen Arten von Infektionen an:

Erwachsene

Erkrankung	Dosis
Behandlung von Kryptokokkenmeningitis	Am 1. Tag 400 mg und dann 1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 6 bis 8 Wochen oder falls erforderlich länger. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Vorbeugung von Rückfällen von Kryptokokkenmeningitis	1-mal täglich 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Kokzidioidomykose	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 11 bis 24 Monate oder auch länger, falls nötig. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Zur Behandlung innerer Pilzinfektionen, die durch <i>Candida</i> verursacht sind	Am 1. Tag 800 mg und dann 1-mal täglich 400 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung	Am 1. Tag 200 mg bis 400 mg und dann 100 mg bis 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Schleimhautsoor – die Dosis ist vom infizierten Körperbereich abhängig	1-mal täglich 50 mg bis 400 mg über 7 bis 30 Tage bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Vorbeugung von Rückfällen von Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut	1-mal täglich 100 mg bis 200 mg oder 3-mal pro Woche 200 mg, solange das Infektionsrisiko besteht
Behandlung von Genitalsoor	Einmalig 150 mg
Verminderung von Rückfällen bei Scheidensoor	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (an Tag 1, 4 und 7) und anschließend 1-mal wöchentlich für 6 Monate, solange das Infektionsrisiko besteht
Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und Nägel	Abhängig vom infizierten Körperbereich 1-mal täglich 50 mg, 1-mal wöchentlich 150 mg, 300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich über 1 bis 4 Wochen (bei Fußpilz kann die Behandlungsdauer bis zu 6 Wochen betragen, bei Nagelinfektionen so lange behandeln, bis der infizierte Nagel ersetzt ist)
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg, solange das Infektionsrisiko besteht

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Wenden Sie die von Ihrem Arzt verordnete Dosis an (dies kann entweder die Dosis für Erwachsene oder die Dosis für Kinder sein).

Kinder bis 11 Jahre

Bei Kindern beträgt die Höchstdosis 400 mg pro Tag.

Die Dosis wird auf der Grundlage des Körpergewichts des Kindes (in Kilogramm) berechnet.

Erkrankung	Tagesdosis
Schleimhautsoor und Racheninfektionen mit <i>Candida</i> – Dosis und Behandlungsdauer sind vom Schweregrad und vom genauen Ort der Infektion abhängig	3 mg je kg Körpergewicht (Am 1. Tag können 6 mg je kg Körpergewicht verabreicht werden.)
Kryptokokkenmeningitis oder innere Pilzinfektionen durch <i>Candida</i>	6 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> bei Kindern (wenn das Immunsystem nicht richtig arbeitet)	3 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 0 bis 4 Wochen

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 3 bis 4 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 2 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 48 Stunden.

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von unter 2 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 3 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 72 Stunden.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine andere Dosis verordnet als in den Tabellen genannt. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel immer so ein, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ältere Patienten

Sofern Sie keine Nierenprobleme haben, sollten Sie die übliche Erwachsenen-Dosis einnehmen.

Patienten mit Nierenproblemen

Ihr Arzt kann Ihre Dosis abhängig von der Funktionsfähigkeit Ihrer Nieren ändern.

Wenn Sie eine größere Menge von Diflucan eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Kapseln auf einmal einnehmen, kann dies zu Unwohlsein führen. Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder der Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses in Verbindung. Eine Überdosierung kann zum Beispiel dazu führen, dass Sie Dinge hören, sehen, fühlen oder denken, die nicht real sind (Halluzinationen, Verfolgungswahn). Möglicherweise ist eine auf die Beschwerden gerichtete Behandlung erforderlich (falls erforderlich mit der Körperfunktionen unterstützenden Maßnahmen und einer Magenspülung).

Wenn Sie die Einnahme von Diflucan vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese einnehmen, sobald Sie daran denken. Lassen Sie die vergessene Dosis jedoch aus, wenn es fast Zeit für die nächste Dosis ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Diflucan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei einigen Menschen kommt es zu **allergischen Reaktionen**, allerdings sind schwerwiegende allergische Reaktionen selten. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Beschwerden auftreten.

- Plötzliches pfeifendes Atemgeräusch, Atemprobleme oder Engegefühl im Brustkorb
- Anschwellen von Augenlidern, Gesicht oder Lippen
- Juckreiz am gesamten Körper, Hautrötung oder juckende rote Flecken auf der Haut
- Hautausschlag
- Schwere Hautreaktionen wie ein blasenbildender Hautausschlag (der auch den Mund und die Zunge betreffen kann)

Diflucan kann Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Folgende Symptome einer Leberfunktionsstörung können auftreten:

- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht)

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, beenden Sie **sofort** die Einnahme von Diflucan und **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**.

Andere Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker bitte außerdem, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Häufige Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten, sind:

- Kopfschmerzen
- Magenbeschwerden, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Anstieg von Blut- oder Leberwerten
- Hautausschlag

Gelegentlich zu beobachtende Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten, sind:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, die zu Hautblässe und Schwäche oder Atemnot führen kann
- Appetitminderung
- Unfähigkeit zu schlafen, Schläfrigkeit
- „Epileptische“ Krampfanfälle, Schwindelgefühl, Drehschwindel, Kribbeln, Stechen oder Taubheitsgefühl, Veränderung des Geschmacksempfindens
- Verstopfung, Verdauungsprobleme, Blähungen, Mundtrockenheit
- Muskelschmerzen
- Leberschädigung und Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht)
- Quaddeln, Blasenbildung (Nesselsucht), Juckreiz, vermehrtes Schwitzen
- Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber

Seltene Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten, sind:

- Zu niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen, die an der Infektionsabwehr beteiligt sind, sowie von Blutzellen, die bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen
- Rote oder violette Hautverfärbung, die durch eine niedrige Zahl an Blutplättchen verursacht sein kann, andere Änderungen bei den Blutzellen
- Veränderung der Blutchemie (hoher Cholesterinspiegel, Fettgehalt)
- Niedriger Kaliumgehalt im Blut

- Zittern
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), Veränderungen der Herzfrequenz oder des Herzrhythmus
- Leberversagen
- Allergische Reaktionen (manchmal schwer ausgeprägt), wie ein ausgedehnter blasenbildender Hautausschlag und Abschälen der Haut, schwere Hautreaktionen, Anschwellen der Lippen oder des Gesichts
- Haarausfall

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DIFLUCAN AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nicht über 30 °C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Diflucan enthält

- Der Wirkstoff ist Fluconazol.
- Eine Hartkapsel enthält 50 mg, 100 mg, 150 mg oder 200 mg Fluconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Kapselinhalt: Lactosemonohydrat, Maisstärke, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat und Natriumlaurylsulfat.

Zusammensetzung der Kapselhülle:

50-mg-Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E171) und Patentblau V (E131)

100-mg-Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E171), Erythrosin (E127) und Patentblau V (E131)

150-mg-Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E171) und Patentblau V (E131)

200-mg-Hartkapseln: Gelatine, Titandioxid (E171), Erythrosin (E127) und Indigocarmin (E132)

Drucktinte: Schellack (Glasur), schwarzes Eisenoxid, N-Butylalkohol, dehydrierter Alkohol, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, industrieller Brennsprit, Isopropylalkohol, starker Salmiakgeist, Kaliumhydroxid

Wie Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg Hartkapseln aussehen und Inhalt der Packung

- Diflucan 50 mg Hartkapseln haben einen weißen Körper und eine türkisblaue Kappe. Sie sind in schwarzer Tinte mit „FLU-50“ und „Pfizer“ bedruckt.
- Diflucan 100 mg Hartkapseln haben einen weißen Körper und eine blaue Kappe. Sie sind in schwarzer Tinte mit „FLU-100“ und „Pfizer“ bedruckt.
- Diflucan 150 mg Hartkapseln haben einen türkisblauen Körper und eine türkisblaue Kappe. Sie sind in schwarzer Tinte mit „FLU-150“ und „Pfizer“ bedruckt.
- Diflucan 200 mg Hartkapseln haben einen weißen Körper und eine violette Kappe. Sie sind in schwarzer Tinte mit „FLU-200“ und „Pfizer“ bedruckt.

Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg und 200 mg ist in Packungen mit 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 oder 500 Hartkapseln erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar: [ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Lösung zum Einnehmen [siehe Anhang I – ist national auszufüllen] Fluconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Diflucan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Diflucan beachten?
3. Wie ist Diflucan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diflucan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DIFLUCAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diflucan gehört zur Arzneimittelklasse der so genannten „Antimykotika“. Der Wirkstoff in Diflucan ist Fluconazol.

Diflucan wird angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Pilze verursacht sind. Es kann darüber hinaus auch zur Vorbeugung von Candida-Infektionen angewendet werden. *Candida* ist ein Hefepilz und der häufigste Erreger von Pilzinfektionen.

Erwachsene

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Infektionen verordnen:

- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns
- Kokzidioidomykose – eine Erkrankung der Bronchien und Atemwege
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind
- Schleimhautsoor – Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung
- Genitalsoor – Infektionen der Scheide oder des Penis
- Hautinfektionen – z. B. Fußpilz, Borkenflechte, Pilzinfektionen im Leistenbereich, Nagelpilz

Darüber hinaus können Sie Diflucan aus den folgenden Gründen erhalten:

- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis
- zur Vorbeugung von Rückfällen eines Schleimhautsoors
- zur Verminderung von Rückfällen bei Scheidensoor
- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)

Kinder und Jugendliche (0 bis 17 Jahre)

Bei Kindern kann dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen verordnet werden:

- Schleimhautsoor – Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind
- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns

Darüber hinaus kann Diflucan

- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet),
- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis verordnet werden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DIFLUCAN BEACHTEN?

Diflucan darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie gegen Fluconazol, andere Arzneimittel, die Sie gegen eine Pilzinfektion eingenommen haben, oder einen der sonstigen Bestandteile von Diflucan überempfindlich (allergisch) sind. Mögliche Beschwerden sind Juckreiz, Hautrötung und Atemprobleme.
- wenn Sie Astemizol oder Terfenadin einnehmen (Arzneimittel aus der Gruppe der Antihistaminika, die bei Allergien eingesetzt werden).
- wenn Sie Cisaprid einnehmen (Arzneimittel gegen Magenbeschwerden).
- wenn Sie Pimozid einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen).
- wenn Sie Chinidin einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Erythromycin einnehmen (Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen)

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diflucan ist erforderlich

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- Leber- oder Nierenprobleme haben,
- eine Herzerkrankung haben, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen,
- einen zu hohen oder zu niedrigen Gehalt an Kalium, Kalzium oder Magnesium im Blut haben.
- schwere Hautreaktionen haben (wie Juckreiz, Hautrötung oder Atemprobleme)

Bei Einnahme von Diflucan mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn Sie Astemizol, Terfenadin (ein Antihistaminikum zur Behandlung von Allergien), Cisaprid (wird bei Magenverstimmungen eingenommen), Pimozid (wird zur Behandlung von psychischen Erkrankungen eingenommen), Chinidin (wird zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingenommen) oder Erythromycin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen) anwenden, da diese nicht zusammen mit Diflucan eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt „Diflucan darf nicht eingenommen werden“).

Bei einigen Arzneimitteln sind Wechselwirkungen mit Diflucan möglich. Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Rifampicin oder Rifabutin (Antibiotika gegen Infektionen)
- Alfentanil, Fentanyl (Narkosemittel)
- Amitriptylin, Nortriptylin (Arzneimittel gegen Depressionen)
- Amphotericin B, Voriconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- Blutverdünnende Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern (Warfarin oder ähnliche Arzneimittel)
- Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam oder ähnliche Arzneimittel), die als Schlafmittel oder gegen Angst eingesetzt werden
- Carbamazepin, Phenytoin (Arzneimittel gegen Krampfanfälle [„Epilepsie“])

- Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Felodipin und Losartan (gegen Hypertonie [Bluthochdruck])
- Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus (zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung)
- Cyclophosphamid, Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin oder ähnliche Arzneimittel) zur Behandlung von Krebserkrankungen
- Halofantrin (Arzneimittel gegen Malaria)
- Statine (Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin oder ähnliche Arzneimittel) zur Senkung eines hohen Cholesterinspiegels
- Methadon (gegen Schmerzen)
- Celecoxib, Flurbiprofen, Naproxen, Ibuprofen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac (Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR])
- Orale Kontrazeptiva („Pille“ zur Verhütung)
- Prednison (Steroid)
- Zidovudin, auch unter der Abkürzung AZT bekannt; Saquinavir (bei Patienten mit HIV-Infektion)
- Arzneimittel gegen Diabetes mellitus wie Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid oder Tolbutamid
- Theophyllin (bei Asthma)
- Vitamin A (Nahrungsergänzungsmittel)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Diflucan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Diflucan kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, versuchen, schwanger zu werden oder stillen. Sie sollten Diflucan in der Schwangerschaft oder Stillzeit nur dann einnehmen, wenn Ihr Arzt es Ihnen ausdrücklich gesagt hat.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es gelegentlich zu Schwindelgefühl oder („epileptischen“) Krampfanfällen kommen kann.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diflucan

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose (Zucker).

- Bitte nehmen Sie Diflucan erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
- Eine 10-ml-Dosis enthält 1,3 g Zucker. Wenn Sie eine Diabetes-Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.
- Diflucan kann schädlich für die Zähne sein (Karies), wenn es länger als 2 Wochen eingenommen wird.

Diflucan enthält außerdem Glycerol. Glycerol kann Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

3. WIE IST DIFLUCAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie das Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Sie sollten das Arzneimittel möglichst jeden Tag um die gleiche Uhrzeit einnehmen.

Die folgende Tabelle gibt die üblichen Dosen des Arzneimittels bei den verschiedenen Arten von Infektionen an:

Erwachsene

Erkrankung	Dosis
Behandlung von Kryptokokkenmeningitis	Am 1. Tag 400 mg und dann 1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 6 bis 8 Wochen oder falls erforderlich länger. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Vorbeugung von Rückfällen von Kryptokokkenmeningitis	1-mal täglich 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Kokzidioidomykose	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 11 bis 24 Monate oder auch länger, falls nötig. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Zur Behandlung innerer Pilzinfektionen, die durch <i>Candida</i> verursacht sind	Am 1. Tag 800 mg und dann 1-mal täglich 400 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung	Am 1. Tag 200 mg bis 400 mg und dann 100 mg bis 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Schleimhautsoor – die Dosis ist vom infizierten Körperbereich abhängig	1-mal täglich 50 mg bis 400 mg über 7 bis 30 Tage bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Vorbeugung von Rückfällen von Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut	1-mal täglich 100 mg bis 200 mg oder 3-mal pro Woche 200 mg, solange das Infektionsrisiko besteht
Behandlung von Genitalsoor	Einmalig 150 mg
Verminderung von Rückfällen bei Scheidensoor	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (an Tag 1, 4 und 7) und anschließend 1-mal wöchentlich für 6 Monate, solange das Infektionsrisiko besteht
Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und Nägel	Abhängig vom infizierten Körperbereich 1-mal täglich 50 mg, 1-mal wöchentlich 150 mg, 300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich über 1 bis 4 Wochen (bei Fußpilz kann die Behandlungsdauer bis zu 6 Wochen betragen, bei Nagelinfektionen so lange behandeln, bis der infizierte Nagel ersetzt ist)
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg, solange das Infektionsrisiko besteht

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Wenden Sie die von Ihrem Arzt verordnete Dosis an (dies kann entweder die Dosis für Erwachsene oder die Dosis für Kinder sein).

Kinder bis 11 Jahre

Bei Kindern beträgt die Höchstdosis 400 mg pro Tag.

Die Dosis wird auf der Grundlage des Körpergewichts des Kindes (in Kilogramm) berechnet.

Erkrankung	Tagesdosis
Schleimhautsoor und Racheninfektionen mit <i>Candida</i> – Dosis und Behandlungsdauer sind vom Schweregrad und vom genauen Ort der Infektion abhängig	3 mg je kg Körpergewicht (Am 1. Tag können 6 mg je kg Körpergewicht verabreicht werden.)
Kryptokokkenmeningitis oder innere Pilzinfektionen durch <i>Candida</i>	6 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> bei Kindern (wenn das Immunsystem nicht richtig arbeitet)	3 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 0 bis 4 Wochen

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 3 bis 4 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 2 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 48 Stunden.

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von unter 2 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 3 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 72 Stunden.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine andere Dosis verordnet als in den Tabellen genannt. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel immer so ein, wie es Ihnen Ihr Arzt veraordnet hat. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind

Ältere Patienten

Sofern Sie keine Nierenprobleme haben, sollten Sie die übliche Erwachsenen-Dosis einnehmen.

Patienten mit Nierenproblemen

Ihr Arzt kann Ihre Dosis abhängig von der Funktionsfähigkeit Ihrer Nieren ändern.

Wenn Sie eine größere Menge von Diflucan eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Kapseln auf einmal einnehmen, kann dies zu Unwohlsein führen. Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder der Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses in Verbindung. Eine Überdosierung kann zum Beispiel dazu führen, dass Sie Dinge hören, sehen, fühlen oder denken, die nicht real sind (Halluzinationen, Verfolgungswahn). Möglicherweise ist eine auf die Beschwerden gerichtete Behandlung erforderlich (falls erforderlich mit die Körperfunktionen unterstützenden Maßnahmen und einer Magenspülung).

Wenn Sie die Einnahme von Diflucan vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese einnehmen, sobald Sie daran denken. Lassen Sie die vergessene Dosis jedoch aus, wenn es fast Zeit für die nächste Dosis ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Diflucan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei einigen Menschen kommt es zu **allergischen Reaktionen**, allerdings sind schwerwiegende allergische Reaktionen selten. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Beschwerden auftreten.

- Plötzliches pfeifendes Atemgeräusch, Atemprobleme oder Engegefühl im Brustkorb
- Anschwellen von Augenlidern, Gesicht oder Lippen
- Juckreiz am gesamten Körper, Hautrötung oder juckende rote Flecken
- Hautausschlag
- Schwere Hautreaktionen wie ein blasenbildender Hautausschlag (der auch den Mund und die Zunge betreffen kann)

Diflucan kann Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Folgende Symptome einer Leberfunktionsstörung können auftreten:

- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht)

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, beenden Sie **sofort** die Einnahme von Diflucan und **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**

Andere Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker bitte außerdem, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Häufige Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten, sind:

- Kopfschmerzen
- Magenbeschwerden, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Anstieg von Blut- oder Leberwerten
- Hautausschlag

Gelegentlich zu beobachtende Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten, sind:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, die zu Hautblässe und Schwäche oder Atemnot führen kann
- Appetitminderung
- Unfähigkeit zu schlafen, Schläfrigkeit
- „Epileptische“ Krampfanfälle, Schwindelgefühl, Drehschwindel, Kribbeln, Stechen oder Taubheitsgefühl, Veränderung des Geschmacksempfindens
- Verstopfung, Verdauungsprobleme, Blähungen, Mundtrockenheit
- Muskelschmerzen

- Leberschädigung und Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht)
- Quaddeln, Blasenbildung (Nesselsucht), Juckreiz, vermehrtes Schwitzen
- Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber

Seltene Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten, sind:

- Zu niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen, die an der Infektionsabwehr beteiligt sind, sowie von Blutzellen, die bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen
- Rote oder violette Hautverfärbung, die durch eine niedrige Zahl an Blutplättchen verursacht sein kann, andere Änderungen bei den Blutzellen
- Veränderung der Blutchemie (hoher Cholesterinspiegel, Fettgehalt)
- Niedriger Kaliumgehalt im Blut
- Zittern
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), Veränderungen der Herzfrequenz oder des Herzrhythmus
- Lebersversagen
- Allergische Reaktionen (manchmal schwer ausgeprägt), wie ein ausgedehnter blasenbildender Hautausschlag und Abschälen der Haut, schwere Hautreaktionen, Anschwellen der Lippen oder des Gesichts
- Haarausfall

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DIFLUCAN AUFZUBEWAHREN?

- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Flasche nach „Verwendbar bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Nach dem Öffnen kann Diflucan höchstens 30 Tage lang angewendet werden.
- Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Hinweise auf eine Qualitätsminderung wie ungewöhnlicher Geruch, Verfärbung des Präparats, sichtbare Partikel oder Kristallbildung.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Diflucan enthält

- Der Wirkstoff ist Fluconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind Saccharose, Glycerol 85 %, gereinigtes Wasser, Zitronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Flüssigaroma Kirsch

Wie Diflucan aussieht und Inhalt der Packung

Diflucan ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit höherer Viskosität als Wasser und in einer Flasche aus bernsteinfarbenem Glas mit Schraubverschluss erhältlich, die 750 mg Fluconazol enthält. Packungsgröße: 150 ml.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar: [ist national auszufüllen]

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Fluconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Diflucan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Diflucan beachten?
3. Wie ist Diflucan einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diflucan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DIFLUCAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diflucan gehört zur Arzneimittelklasse der so genannten „Antimykotika“. Der Wirkstoff in Diflucan ist Fluconazol.

Diflucan wird angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Pilze verursacht sind. Es kann darüber hinaus auch zur Vorbeugung von Candida-Infektionen angewendet werden. *Candida* ist ein Hefepilz und der häufigste Erreger von Pilzinfektionen.

Erwachsene

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Infektionen verordnen:

- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns
- Kokzidioidomykose – eine Erkrankung der Bronchien und Atemwege
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind
- Schleimhautsoor – Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung
- Genitalsoor – Infektionen der Scheide oder des Penis
- Hautinfektionen – z. B. Fußpilz, Borkenflechte, Pilzinfektionen im Leistenbereich, Nagelpilz

Darüber hinaus können Sie Diflucan aus den folgenden Gründen erhalten:

- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis
- zur Vorbeugung von Rückfällen eines Schleimhautsoors
- zur Verminderung von Rückfällen bei Scheidensoor
- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)

Kinder und Jugendliche (0 bis 17 Jahre)

Bei Kindern kann dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen verordnet werden:

- Schleimhautsoor – Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind
- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns

Darüber hinaus kann Diflucan

- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet),
- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis verordnet werden.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON DIFLUCAN BEACHTEN?

Diflucan darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie gegen Fluconazol, andere Arzneimittel, die Sie gegen eine Pilzinfektion eingenommen haben, oder einen der sonstigen Bestandteile von Diflucan überempfindlich (allergisch) sind. Mögliche Beschwerden sind Juckreiz, Hautrötung und Atemprobleme.
- wenn Sie Astemizol oder Terfenadin einnehmen (Arzneimittel aus der Gruppe der Antihistaminika, die bei Allergien eingesetzt werden).
- wenn Sie Cisaprid einnehmen (Arzneimittel gegen Magenbeschwerden).
- wenn Sie Pimozid einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen).
- wenn Sie Chinidin einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Erythromycin einnehmen (Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Diflucan ist erforderlich

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- Leber- oder Nierenprobleme haben,
- eine Herzerkrankung haben, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen,
- einen zu hohen oder zu niedrigen Gehalt an Kalium, Kalzium oder Magnesium im Blut haben.
- schwere Hautreaktionen haben (wie Juckreiz, Hautrötung oder Atemprobleme).

Bei Einnahme von Diflucan mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn Sie Astemizol, Terfenadin (ein Antihistaminikum zur Behandlung von Allergien), Cisaprid (wird bei Magenverstimmungen eingenommen), Pimozid (wird zur Behandlung von psychischen Erkrankungen eingenommen), Chinidin (wird zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingenommen) oder Erythromycin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen) anwenden, da diese nicht zusammen mit Diflucan eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt „Diflucan darf nicht eingenommen werden“).

Bei einigen Arzneimitteln sind Wechselwirkungen mit Diflucan möglich. Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Rifampicin oder Rifabutin (Antibiotika gegen Infektionen)
- Alfentanil, Fentanyl (Narkosemittel)
- Amitriptylin, Nortriptylin (Arzneimittel gegen Depressionen)
- Amphotericin B, Voriconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- Blutverdünnende Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern (Warfarin oder ähnliche Arzneimittel)
- Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam oder ähnliche Arzneimittel), die als Schlafmittel oder gegen Angst eingesetzt werden

- Carbamazepin, Phenytoin (Arzneimittel gegen Krampfanfälle [„Epilepsie“])
- Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Felodipin und Losartan (gegen Hypertonie [Bluthochdruck])
- Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus (zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung)
- Cyclophosphamid, Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin oder ähnliche Arzneimittel) zur Behandlung von Krebserkrankungen
- Halofantrin (Arzneimittel gegen Malaria)
- Statine (Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin oder ähnliche Arzneimittel) zur Senkung eines hohen Cholesterinspiegels
- Methadon (gegen Schmerzen)
- Celecoxib, Flurbiprofen, Naproxen, Ibuprofen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac (Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR])
- Orale Kontrazeptiva („Pille“ zur Verhütung)
- Prednison (Steroid)
- Zidovudin, auch unter der Abkürzung AZT bekannt; Saquinavir (bei Patienten mit HIV-Infektion)
- Arzneimittel gegen Diabetes mellitus wie Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid oder Tolbutamid
- Theophyllin (bei Asthma)
- Vitamin A (Nahrungsergänzungsmittel)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Bei Einnahme von Diflucan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Diflucan kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, versuchen, schwanger zu werden, oder stillen. Sie sollten Diflucan in der Schwangerschaft oder Stillzeit nur dann einnehmen, wenn Ihr Arzt es Ihnen ausdrücklich gesagt hat.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es gelegentlich zu Schwindelgefühl oder („epileptischen“) Krampfanfällen kommen kann.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diflucan

Diflucan Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose (Zucker).

- Bitte nehmen Sie Diflucan erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.
- Eine 10-ml-Dosis enthält 5,6 g Zucker oder mehr. Wenn Sie eine Diabetes-Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.
- Diflucan kann schädlich für die Zähne sein (Karies), wenn es länger als 2 Wochen eingenommen wird.

3. WIE IST DIFLUCAN EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie das Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Sie sollten das Arzneimittel möglichst jeden Tag um die gleiche Uhrzeit einnehmen.

Die folgende Tabelle gibt die üblichen Dosen des Arzneimittels bei den verschiedenen Arten von Infektionen an:

Erwachsene

Erkrankung	Dosis
Behandlung von Kryptokokkenmeningitis	Am 1. Tag 400 mg und dann 1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 6 bis 8 Wochen oder falls erforderlich länger. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Vorbeugung von Rückfällen von Kryptokokkenmeningitis	1-mal täglich 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Kokzidioidomykose	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 11 bis 24 Monate oder auch länger, falls nötig. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Zur Behandlung innerer Pilzinfektionen, die durch <i>Candida</i> verursacht sind	Am 1. Tag 800 mg und dann 1-mal täglich 400 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung	Am 1. Tag 200 mg bis 400 mg und dann 100 mg bis 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Schleimhautsoor – die Dosis ist vom infizierten Körperbereich abhängig	1-mal täglich 50 mg bis 400 mg über 7 bis 30 Tage bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Vorbeugung von Rückfällen von Schleimhautinfektionen im Mund- und Rachenbereich	1-mal täglich 100 mg bis 200 mg oder 3-mal pro Woche 200 mg, solange das Infektionsrisiko besteht
Behandlung von Genitalsoor	Einmalig 150 mg
Verminderung von Rückfällen bei Scheidensoor	150 mg jeden 3. Tag über insgesamt 3 Dosen (an Tag 1, 4 und 7) und anschließend 1-mal wöchentlich für 6 Monate, solange das Infektionsrisiko besteht
Behandlung von Pilzinfektionen der Haut und Nägel	Abhängig vom infizierten Körperbereich 1-mal täglich 50 mg, 1-mal wöchentlich 150 mg, 300 mg bis 400 mg 1-mal wöchentlich über 1 bis 4 Wochen (bei Fußpilz kann die Behandlungsdauer bis zu 6 Wochen betragen, bei Nagelinfektionen so lange behandeln, bis der infizierte Nagel ersetzt ist)
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg, solange das Infektionsrisiko besteht

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Wenden Sie die von Ihrem Arzt verordnete Dosis an (dies kann entweder die Dosis für Erwachsene oder die Dosis für Kinder sein).

Kinder bis 11 Jahre

Bei Kindern beträgt die Höchstdosis 400 mg pro Tag.

Die Dosis wird auf der Grundlage des Körpergewichts des Kindes (in Kilogramm) berechnet.

Erkrankung	Tagesdosis
Schleimhautsoor und Racheninfektionen mit <i>Candida</i> – Dosis und Behandlungsdauer sind vom Schweregrad und vom genauen Ort der Infektion abhängig.	3 mg je kg Körpergewicht (Am 1. Tag können 6 mg je kg Körpergewicht verabreicht werden)
Kryptokokkenmeningitis oder innere Pilzinfektionen durch <i>Candida</i>	6 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> bei Kindern (wenn das Immunsystem nicht richtig arbeitet)	3 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 0 bis 4 Wochen

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 3 bis 4 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 2 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 48 Stunden.

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von unter 2 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 3 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 72 Stunden.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine andere Dosis verordnet als in den Tabellen genannt. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel immer so ein, wie es Ihnen Ihr Arzt veraordnet hat. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind

Ältere Patienten

Sofern Sie keine Nierenprobleme haben, sollten Sie die übliche Erwachsenen-Dosis einnehmen.

Patienten mit Nierenproblemen

Ihr Arzt kann Ihre Dosis abhängig von der Funktionsfähigkeit Ihrer Nieren ändern.

Hinweise für die Zubereitung der Suspension:

Ihr Apotheker sollte Diflucan Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zubereiten, bevor er Ihnen das Arzneimittel aushändigt. Ein Abschnitt dieser Packungsbeilage speziell für medizinisches Fachpersonal enthält Hinweise.

Hinweise für den Gebrauch:

Die verschlossene Flasche mit der Suspension vor jedem Gebrauch schütteln.

Hinweise zum Gebrauch der Spritze für die Anwendung bei Kindern: (Nur anwendbar, wenn in Ihrem Land erhältlich)

Die fertige Suspension gut schütteln.

1. Die Flasche öffnen (Sicherheitsverschluss);
2. Den an der Spritze angebrachten Adapter in den Flaschenhals einführen (siehe Abbildung 1);
3. Die Flasche mit der Spritze auf den Kopf drehen und die vom Arzt verordnete Menge an Suspension aufziehen (Abbildung 2). Die Skalierung auf der Spritze gibt Milliliter an.

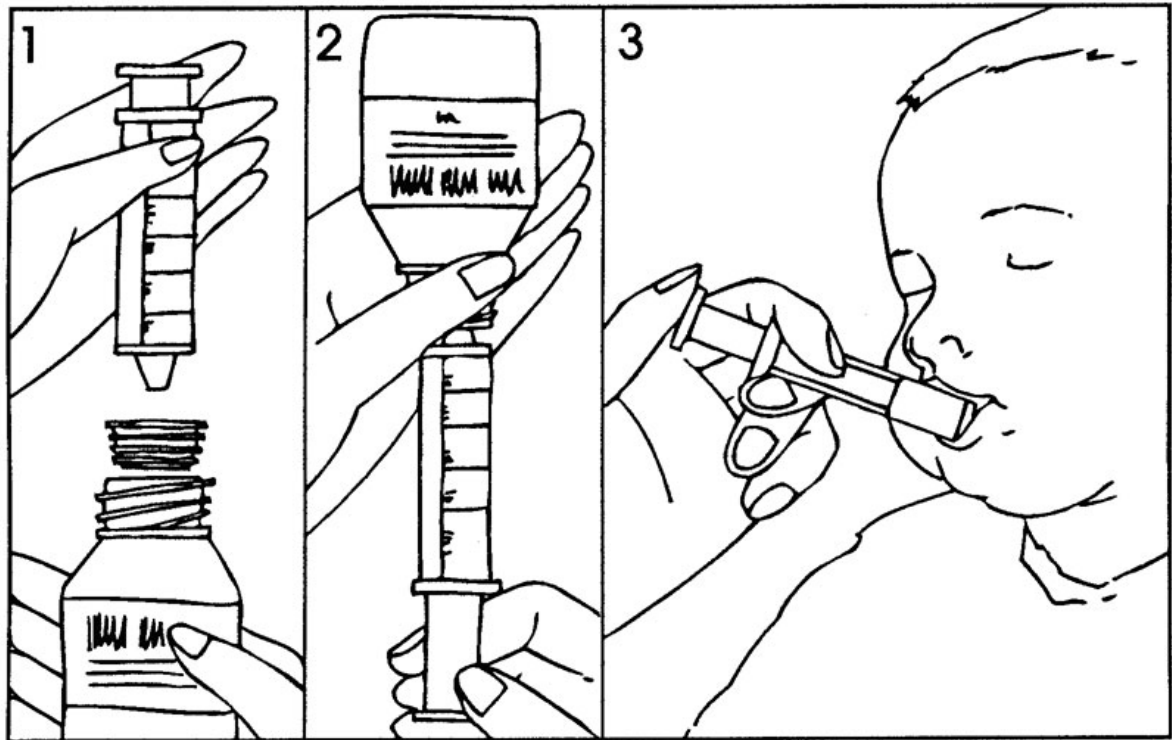
Die maximale Dosis bei Kindern beträgt 400 mg pro Tag (siehe „3. Wie ist Diflucan einzunehmen?“)

4. Die Spritze von der Flasche abnehmen.

5. Bei kleinen Kindern kann das Arzneimittel direkt aus der Spritze in den Mund gegeben werden. Das Kind sollte während der Verabreichung aufrecht sitzen. Die Spritze dazu in das Innere der Wange richten und die Suspension langsam in den Mund des Kindes fließen lassen (Abbildung 3). Bei älteren Kindern kann die Suspension auf einen Löffel gegeben und vom Kind eingenommen werden.

6. Die Spritze nach der Anwendung ausspülen.

7. Die Flasche mit dem Sicherheitsverschluss verschließen; der Adapter bleibt auf dem Flaschenhals.



Wenn Sie eine größere Menge von Diflucan eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Diflucan einnehmen, kann dies zu Unwohlsein führen. Setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt oder der Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses in Verbindung. Eine Überdosierung kann zum Beispiel dazu führen, dass Sie Dinge hören, sehen, fühlen oder denken, die nicht real sind (Halluzinationen, Verfolgungswahn). Möglicherweise ist eine auf die Beschwerden gerichtete Behandlung erforderlich (falls erforderlich mit die Körperfunktionen unterstützenden Maßnahmen und einer Magenspülung).

Wenn Sie die Einnahme von Diflucan vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, sollten Sie diese einnehmen, sobald Sie daran denken. Lassen Sie die vergessene Dosis jedoch aus, wenn es fast Zeit für die nächste Dosis ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Diflucan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei einigen Menschen kommt es zu **allergischen Reaktionen**, allerdings sind schwerwiegende allergische Reaktionen selten. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Beschwerden auftreten.

- Plötzliches pfeifendes Atemgeräusch, Atemprobleme oder Engegefühl im Brustkorb
- Anschwellen von Augenlidern, Gesicht oder Lippen
- Juckreiz am gesamten Körper, Hautrötung oder juckende rote Flecken auf der Haut
- Hautausschlag
- Schwere Hautreaktionen wie ein blasenbildender Hautausschlag (der auch den Mund und die Zunge betreffen kann)

Diflucan kann Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Folgende Symptome einer Leberfunktionsstörung können auftreten:

- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht)

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, beenden Sie **sofort** die Einnahme von Diflucan und **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**.

Andere Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker bitte außerdem, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Häufige Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten, sind:

- Kopfschmerzen
- Magenbeschwerden, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Anstieg von Blut- oder Leberwerten
- Hautausschlag

Gelegentlich zu beobachtende Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten, sind:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, die zu Hautblässe und Schwäche oder Atemnot führen kann
- Appetitminderung
- Unfähigkeit zu schlafen, Schläfrigkeit
- „Epileptische“ Krampfanfälle, Schwindelgefühl, Drehschwindel, Kribbeln, Stechen oder Taubheitsgefühl, Veränderung des Geschmacksempfindens
- Verstopfung, Verdauungsprobleme, Blähungen, Mundtrockenheit
- Muskelschmerzen
- Leberschädigung und Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht)
- Quaddeln, Blasenbildung (Nesselsucht), Juckreiz, vermehrtes Schwitzen
- Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber

Seltene Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten, sind:

- Zu niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen, die an der Infektionsabwehr beteiligt sind, sowie von Blutzellen, die bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen
- Rote oder violette Hautverfärbung, die durch eine niedrige Zahl an Blutplättchen verursacht sein kann, andere Änderungen bei den Blutzellen
- Veränderung der Blutchemie (hoher Cholesterinspiegel, Fettgehalt)
- Niedriger Kaliumgehalt im Blut
- Zittern
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), Veränderungen der Herzfrequenz oder des Herzrhythmus

- Leberversagen
- Allergische Reaktionen (manchmal schwer ausgeprägt), wie ein ausgedehnter blasenbildender Hautausschlag und Abschälen der Haut, schwere Hautreaktionen, Anschwellen der Lippen oder des Gesichts
- Haarausfall

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DIFLUCAN AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (60-ml-Flasche):
Die Flasche fest verschlossen halten. Nicht über 25 °C lagern.
- Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (175-ml-Flasche):
Die Flasche fest verschlossen halten. Das Pulver nicht über 25 °C lagern.
- Nach der Rekonstitution die Suspension nicht über 30 °C lagern, nicht einfrieren.
- Die Dauer der Haltbarkeit der fertigen Suspension beträgt 28 Tage.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Diflucan enthält

- Der Wirkstoff ist Fluconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E171), Xanthangummi, Natriumcitrat, wasserfreie Zitronensäure, Natriumbenzoat und natürliches Orangen-Aroma (mit Orangenöl und Maltodextrin)

Wie Diflucan 10 mg/ml und 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen aussieht und Inhalt der Packung:

Für die 60-ml-Flasche:

- Diflucan 10 mg/ml und 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ist ein trockenes weißes bis grau-weißes Pulver. Nach Hinzufügen von Wasser zum Pulver (wie im Abschnitt für medizinisches Fachpersonal dieser Packungsbeilage beschrieben) entsteht eine Suspension mit Orangengeschmack, die je Milliliter das Äquivalent zu 10 mg oder 40 mg Fluconazol enthält.
- Je Flasche ergibt die Mischung aus Pulver und Wasser 35 ml an Suspension.
- Zum Abmessen der korrekten Dosis können der Packung ein 5-ml-Messlöffel und/oder eine skalierte 5-ml-Spritze mit Flaschenadapter beiliegen.

Für die 175-ml-Flasche:

- Diflucan 10 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist ein trockenes weißes bis grauweißes Pulver. Nach Hinzufügen von Wasser zum Pulver (wie im Abschnitt für medizinisches Fachpersonal dieser Packungsbeilage beschrieben) entsteht eine Suspension mit Orangengeschmack, die je Milliliter das Äquivalent zu 10 mg Fluconazol enthält.
- Je Flasche ergibt die Mischung aus Pulver und Wasser 100 ml an Suspension.
- Zum Abmessen der korrekten Dosis liegt der Packung ein Messbecher bei.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar. [ist national auszufüllen]

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise für die Zubereitung der Suspension:

Die rekonstituierte Suspension ist eine weiß bis cremefarbene, nach Orange schmeckende Suspension.

Für die 60-ml-Flasche:

1. Auf die Flasche klopfen, um das Pulver zu lösen.
2. Etwas kohlenstoffsaurefreies Wasser hinzufügen und kräftig schütteln. Bis zu der entsprechenden Markierung auf der Flasche Wasser hinzufügen (die hinzugefügte Menge Wasser entspricht 24 ml).
3. Über 1 bis 2 Minuten kräftig schütteln, um eine gut durchmischte Suspension zu erhalten.
4. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Etikett der Flasche schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 28 Tage) Evtl. nicht eingenommene Suspension darf nach diesem Datum nicht mehr angewendet werden und sollte in der Apotheke abgegeben werden.

Für die 175-ml-Flasche:

1. Auf die Flasche klopfen, um das Pulver zu lösen.
2. 66 ml kohlenstoffsaurefreies Wasser abmessen und das Wasser in die Flasche geben.
3. Über 1 bis 2 Minuten kräftig schütteln, um eine gut durchmischte Suspension zu erhalten.
4. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Etikett der Flasche schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 28 Tage). Evtl. nicht eingenommene Suspension darf nach diesem Datum nicht mehr angewendet werden und sollte in der Apotheke abgegeben werden.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Diflucan und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) 2 mg/ml Infusionslösung [siehe Anhang I – ist national auszufüllen] Fluconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Diflucan und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie beachten, bevor Sie Diflucan erhalten?
3. Wie wird Diflucan verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Diflucan aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST DIFLUCAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Diflucan gehört zur Arzneimittelklasse der so genannten „Antimykotika“. Der Wirkstoff in Diflucan ist Fluconazol.

Diflucan wird angewendet zur Behandlung von Infektionen, die durch Pilze verursacht sind. Es kann darüber hinaus auch zur Vorbeugung von Candida-Infektionen angewendet werden. *Candida* ist ein Hefepilz und der häufigste Erreger von Pilzinfektionen.

Erwachsene

Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Infektionen verordnen:

- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns
- Kokzidioidomykose – eine Erkrankung der Bronchien und Atemwege
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind
- Schleimhautsoor – Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung

Darüber hinaus können Sie Diflucan aus den folgenden Gründen erhalten:

- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis
- zur Vorbeugung von Rückfällen eines Schleimhautsoors
- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)

Kinder und Jugendliche (0 bis 17 Jahre)

Bei Kindern kann dieses Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Arten von Pilzinfektionen verordnet werden:

- Schleimhautsoor – Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut
- Infektionen mit *Candida*, die im Blut, in Körperorganen (z. B. Herz, Lunge) oder im Harntrakt nachweisbar sind

- Kryptokokkenmeningitis – eine Pilzinfektion des Gehirns

Darüber hinaus kann Diflucan

- zur Vorbeugung von Infektionen durch *Candida* (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet),
- zur Vorbeugung von Rückfällen einer Kryptokokkenmeningitis verordnet werden.

2. WAS MÜSSEN SIE BEACHTEN, BEVOR SIE DIFLUCAN ERHALTEN?

Sie dürfen nicht mit Diflucan behandelt werden,

- wenn Sie gegen Fluconazol, andere Arzneimittel, die Sie gegen eine Pilzinfektion eingenommen haben, oder einen der sonstigen Bestandteile von Diflucan überempfindlich (allergisch) sind. Mögliche Beschwerden sind Juckreiz, Hautrötung und Atemprobleme.
- wenn Sie Astemizol oder Terfenadin einnehmen (Arzneimittel aus der Gruppe der Antihistaminika, die bei Allergien eingesetzt werden).
- wenn Sie Cisaprid einnehmen (Arzneimittel gegen Magenbeschwerden).
- wenn Sie Pimozid einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen).
- wenn Sie Chinidin einnehmen (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen).
- wenn Sie Erythromycin einnehmen (Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen)

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Diflucan ist erforderlich

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- Leber- oder Nierenprobleme haben,
- eine Herzerkrankung haben, wie zum Beispiel Herzrhythmusstörungen,
- einen zu hohen oder zu niedrigen Gehalt an Kalium, Kalzium oder Magnesium im Blut haben.
- schwere Hautreaktionen haben (wie Juckreiz, Hautrötung oder Atemprobleme)

Bei Anwendung von Diflucan mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn Sie Astemizol, Terfenadin (ein Antihistaminikum zur Behandlung von Allergien), Cisaprid (wird bei Magenverstimmungen eingenommen), Pimozid (wird zur Behandlung von psychischen Erkrankungen eingenommen), Chinidin (wird zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingenommen) oder Erythromycin (ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen) anwenden, da diese nicht zusammen mit Diflucan eingenommen werden dürfen (siehe Abschnitt „Diflucan darf nicht eingenommen werden“).

Bei einigen Arzneimitteln sind Wechselwirkungen mit Diflucan möglich. Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Rifampicin oder Rifabutin (Antibiotika gegen Infektionen)
- Alfentanil, Fentanyl (Narkosemittel)
- Amitriptylin, Nortriptylin (Arzneimittel gegen Depressionen)
- Amphotericin B, Voriconazol (Arzneimittel gegen Pilzinfektionen)
- Blutverdünnende Arzneimittel, die Blutgerinnsel verhindern (Warfarin oder ähnliche Arzneimittel)
- Benzodiazepine (Midazolam, Triazolam oder ähnliche Arzneimittel), die als Schlafmittel oder gegen Angst eingesetzt werden
- Carbamazepin, Phenytoin (Arzneimittel gegen Krampfanfälle [„Epilepsie“])
- Nifedipin, Isradipin, Amlodipin, Felodipin und Losartan (gegen Hypertonie [Bluthochdruck])
- Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus oder Tacrolimus (zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung)
- Cyclophosphamid, Vinca-Alkaloide (Vincristin, Vinblastin oder ähnliche Arzneimittel) zur Behandlung von Krebserkrankungen
- Halofantrin (Arzneimittel gegen Malaria)

- Statine (Atorvastatin, Simvastatin und Fluvastatin oder ähnliche Arzneimittel) zur Senkung eines hohen Cholesterinspiegels
- Methadon (gegen Schmerzen)
- Celecoxib, Flurbiprofen, Naproxen, Ibuprofen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac (Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR])
- Orale Kontrazeptiva („Pille“ zur Verhütung)
- Prednison (Steroid)
- Zidovudin, auch unter der Abkürzung AZT bekannt; Saquinavir (bei Patienten mit HIV-Infektion)
- Arzneimittel gegen Diabetes mellitus wie Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid oder Tolbutamid
- Theophyllin (bei Asthma)
- Vitamin A (Nahrungsergänzungsmittel)

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, versuchen, schwanger zu werden, oder stillen. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie Diflucan erhalten sollten. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen ist zu berücksichtigen, dass es gelegentlich zu Schwindelgefühl oder („epileptischen“) Krampfanfällen kommen kann.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Diflucan

Ein Milliliter enthält 0,154 mmol Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. WIE WIRD DIFLUCAN VERABREICHT?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder einer Krankenschwester/einem Krankenpfleger als langsame Injektion (Infusion) in eine Vene verabreicht. Diflucan wird als Lösung vertrieben. Es wird nicht weiter verdünnt. Die Packungsbeilage enthält an ihrem Ende einen Abschnitt für medizinisches Fachpersonal mit weiteren Informationen.

Die folgende Tabelle gibt die üblichen Dosen des Arzneimittels bei den verschiedenen Arten von Infektionen an. Sprechen Sie Ihren Arzt oder ein Mitglied des Pflegepersonals an, wenn Sie nicht sicher sind, warum Sie Diflucan erhalten.

Erwachsene

Erkrankung	Dosis
Behandlung von Kryptokokkenmeningitis	Am 1. Tag 400 mg und dann 1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 6 bis 8 Wochen oder falls erforderlich länger. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Vorbeugung von Rückfällen von Kryptokokkenmeningitis	1-mal täglich 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet

Behandlung von Kokzidioidomykose	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg über 11 bis 24 Monate oder auch länger, falls nötig. Manchmal wird die Dosis auf bis zu 800 mg erhöht.
Zur Behandlung innerer Pilzinfektionen, die durch <i>Candida</i> verursacht sind	Am 1. Tag 800 mg und dann 1-mal täglich 400 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut und Zahnfleischentzündung	Am 1. Tag 200 mg bis 400 mg und dann 100 mg bis 200 mg bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Behandlung von Schleimhautsoor – die Dosis ist vom infizierten Körperbereich abhängig	1-mal täglich 50 mg bis 400 mg über 7 bis 30 Tage bis Ihr Arzt die Behandlung beendet
Vorbeugung von Rückfällen von Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut	1-mal täglich 100 mg bis 200 mg oder 3-mal pro Woche 200 mg, solange das Infektionsrisiko besteht
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> (wenn das Immunsystem geschwächt ist und nicht richtig arbeitet)	1-mal täglich 200 mg bis 400 mg, solange das Infektionsrisiko besteht

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Wenden Sie die von Ihrem Arzt verordnete Dosis an (dies kann entweder die Dosis für Erwachsene oder die Dosis für Kinder sein).

Kinder bis 11 Jahre

Bei Kindern beträgt die Höchstdosis 400 mg pro Tag.

Die Dosis wird auf der Grundlage des Körpergewichts des Kindes (in Kilogramm) berechnet.

Erkrankung	Tagesdosis
Schleimhautsoor und Racheninfektionen mit <i>Candida</i> – Dosis und Behandlungsdauer sind vom Schweregrad und vom genauen Ort der Infektion abhängig	3 mg je kg Körpergewicht (Am 1. Tag können 6 mg je kg Körpergewicht verabreicht werden.)
Kryptokokkenmeningitis oder innere Pilzinfektionen durch <i>Candida</i>	6 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht
Vorbeugung von Infektionen durch <i>Candida</i> bei Kindern (wenn das Immunsystem nicht richtig arbeitet)	3 mg bis 12 mg je kg Körpergewicht

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 0 bis 4 Wochen

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von 3 bis 4 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 2 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 48 Stunden.

Anwendung bei Neugeborenen im Alter von unter 2 Wochen:

Es wird die gleiche Dosis wie oben angegeben verabreicht, aber nur alle 3 Tage. Die Höchstdosis beträgt 12 mg je kg Körpergewicht alle 72 Stunden.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine andere Dosis verordnet als in den Tabellen genannt. Nehmen Sie Ihr Arzneimittel immer so ein, wie es Ihnen Ihr Arzt verordnet hat. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ältere Patienten

Sofern Sie keine Nierenprobleme haben, sollten Sie die übliche Erwachsenen-Dosis erhalten.

Patienten mit Nierenproblemen

Ihr Arzt kann Ihre Dosis abhängig von der Funktionsfähigkeit Ihrer Nieren ändern.

Wenn Sie eine größere Menge von Diflucan erhalten haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder ein Mitglied des Pflegepersonals, wenn Sie sich Sorgen machen, dass man Ihnen zu viel Diflucan verabreicht haben könnte. Eine Überdosierung kann zum Beispiel dazu führen, dass Sie Dinge hören, sehen, fühlen oder denken, die nicht real sind (Halluzinationen und Verfolgungswahn).

Wenn eine Verabreichung von Diflucan vergessen wurde

Da Sie dieses Arzneimittel unter sorgfältiger Aufsicht eines Arztes erhalten, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosis versäumt wird. Wenden Sie sich jedoch an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie der Meinung sind, dass eine Verabreichung vergessen wurde.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Diflucan Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei einigen Menschen kommt es zu **allergischen Reaktionen**, allerdings sind schwerwiegende allergische Reaktionen selten. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn bei Ihnen eine oder mehrere der folgenden Beschwerden auftreten.

- Plötzliches pfeifendes Atemgeräusch, Atemprobleme oder Engegefühl im Brustkorb
- Anschwellen von Augenlidern, Gesicht oder Lippen
- Juckreiz am gesamten Körper, Hautrötung oder juckende rote Flecken auf der Haut
- Hautausschlag
- Schwere Hautreaktionen wie ein blasenbildender Hautausschlag (der auch den Mund und die Zunge betreffen kann)

Diflucan kann Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Folgende Symptome einer Leberfunktionsstörung können auftreten:

- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Erbrechen
- Gelbfärbung der Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht)

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, beenden Sie **sofort** die Einnahme von Diflucan und **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**.

Andere Nebenwirkungen:

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker bitte außerdem, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Häufige Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten, sind:

- Kopfschmerzen
- Magenbeschwerden, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Anstieg von Blut- oder Leberwerten
- Hautausschlag

Gelegentlich zu beobachtende Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 auftreten, sind:

- Verringerung der Anzahl der roten Blutkörperchen, die zu Hautblässe und Schwäche oder Atemnot führen kann
- Appetitminderung
- Unfähigkeit zu schlafen, Schläfrigkeit
- „Epileptische“ Krampfanfälle, Schwindelgefühl, Drehschwindel, Kribbeln, Stechen oder Taubheitsgefühl, Veränderung des Geschmacksempfindens
- Verstopfung, Verdauungsprobleme, Blähungen, Mundtrockenheit
- Muskelschmerzen
- Leberschädigung und Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht)
- Quaddeln, Blasenbildung (Nesselsucht), Juckreiz, vermehrtes Schwitzen
- Müdigkeit, allgemeines Unwohlsein, Fieber

Seltene Nebenwirkungen, die bei 1 bis 10 Behandelten von 10.000 auftreten, sind:

- Zu niedrige Anzahl von weißen Blutkörperchen, die an der Infektionsabwehr beteiligt sind, sowie von Blutzellen, die bei der Blutgerinnung eine Rolle spielen
- Rote oder violette Hautverfärbung, die durch eine niedrige Zahl an Blutplättchen verursacht sein kann, andere Änderungen bei den Blutzellen
- Veränderung der Blutchemie (hoher Cholesterinspiegel, Fettgehalt)
- Niedriger Kaliumgehalt im Blut,
- Zittern
- Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG), Veränderungen der Herzfrequenz oder des Herzrhythmus
- Lebersversagen
- Allergische Reaktionen (manchmal schwer ausgeprägt), wie ein ausgedehnter blasenbildender Hautausschlag und Abschälen der Haut, schwere Hautreaktionen, Anschwellen der Lippen oder des Gesichts
- Haarausfall

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST DIFLUCAN AUFZUBEWAHREN?

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
- Durchstechflaschen aus Glas: Nicht einfrieren.
- Weich-PVC-Beutel: Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. Das Arzneimittel ist für die einmalige Anwendung bestimmt. Nach dem Öffnen muss eventuell nicht verwendete Lösung verworfen werden.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Diflucan Infusionslösung enthält

- Der Wirkstoff ist Fluconazol.
- Ein Milliliter enthält 2 mg Fluconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke und Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung).

Wie Diflucan Infusionslösung aussieht und Inhalt der Packung

- Diflucan ist eine klare, farblose Lösung ohne sichtbare Partikel.
- Es ist entweder in Durchstechflaschen aus Glas mit insgesamt 50 mg, 100 mg, 200 mg oder 400 mg Fluconazol erhältlich oder in 1, 5, 10 und 20 Weich-PVC-Beuteln, die insgesamt 200 mg oder 400 mg Fluconazol enthalten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedsstaates/Agentur} verfügbar: [ist national auszufüllen]

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Intravenöse Infusionen sollten mit einer Geschwindigkeit verabreicht werden, die 10 ml/min nicht überschreitet. Diflucan ist verfügbar in 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Infusionslösung. 200 mg (100 ml Durchstechflasche) enthalten 15 mmol Na⁺ und Cl⁻. Da Diflucan als verdünnte Natriumchloridlösung vorliegt, muss bei Patienten, die eine kochsalzarme Diät benötigen oder nur begrenzt Flüssigkeit zu sich nehmen dürfen, die Flüssigkeitsaufnahme berücksichtigt werden.

Fluconazol intravenöse Infusionslösung ist mit den folgenden Infusionsflüssigkeiten kompatibel:

- a) Dextrose 5 % und 20 %
- b) Ringerlösung
- c) Hartmann-Lösung
- d) Kaliumchlorid in Dextrose
- e) Natriumbicarbonat 4,2 % und 5 %
- f) Aminosyn 3,5 %
- g) Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %)
- h) Dialaflex (Lösung zur Interperitonealdialyse Soln 6,36 %)

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.

Verdünnte Lösung sollte unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sofort verabreicht werden. Wird sie nicht sofort verabreicht, so liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

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.