



1. Bezeichnung der Arzneimittel

Diflucan® 50 mg
 Diflucan® 100 mg
 Diflucan® 200 mg

Wirkstoff: Fluconazol

2. Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antimykotikum (Triazolderivat).

Fluconazol ist ein Bis-Triazol: 2-(2,4-Difluorphenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol.

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Diflucan 50 mg:

1 Hartkapsel enthält 50 mg Fluconazol.

Diflucan 100 mg:

1 Hartkapsel enthält 100 mg Fluconazol.

Diflucan 200 mg:

1 Hartkapsel enthält 200 mg Fluconazol.

3.3 Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat
 Maisstärke
 Magnesiumstearat
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Natriumdodecylsulfat
 Gelatine
 Titandioxid (E 171)
 Schellack (E 904)
 Eisen(II,III)-oxid (172)

zusätzlich bei Diflucan 50 mg:
 Patentblau V (E 131)

zusätzlich bei Diflucan 100 mg:
 Patentblau V (E 131)
 Erythrosin (E 127)

zusätzlich bei Diflucan 200 mg:
 Erythrosin (E 127)
 Indigocarmin (E 132)

4. Anwendungsgebiete

Behandlung von Mykosen, die durch Hefepilze (Candida und Kryptokokken) hervorgerufen werden, insbesondere¹:

- a) Systemcandidosen einschließlich Candidämie, Candidurie, disseminierte und andere invasive, insbesondere bei Risikopatienten potenziell lebensbedrohliche Candida-Infektionen, wie z. B. Infektionen des Peritoneums, der Lunge und des Harntraktes. Diflucan kann angewendet werden bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen, bei Patienten auf Intensivstationen, unter zytostatischer oder immunsuppressiver Therapie.
- b) Candidosen oberflächlicher Schleimhäute wie
 - rezidivierende oropharyngeale und ösophageale Candidosen
 - chronisch-atrophische orale Candidosen (Mundhöhlenerkrankungen bei

Zahnprothesenträgern, bei denen zahnhygienische oder lokale Maßnahmen nicht ausreichen)

– nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen (Schleimhaut der oberen Luftwege)

c) Kryptokokken-Meningitis. Es können auch abwehrgeschwächte Patienten (z. B. bei AIDS oder nach Organtransplantation) behandelt werden. Diflucan ist auch als Behandlungsversuch zur Vorbeugung der Kryptokokken-Meningitis (Rezidivprophylaxe) bei AIDS-Patienten angezeigt.

d) Ein zeitlich begrenzter Behandlungsversuch zur Vorbeugung von Candidosen bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen während der Chemo- oder Strahlentherapie und bei abwehrgeschwächten Patienten (z. B. bei AIDS oder Chemotherapie) ist angezeigt.

5. Gegenanzeigen

Diflucan sollte nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fluconazol oder verwandte Azole bekannt ist.

Die Gabe von Cisaprid ist bei Patienten, die Fluconazol erhalten, kontraindiziert (s. a. 7. Wechselwirkungen).

Diflucan sollte bei Kindern unter 1 Jahr nicht angewendet werden. Aufgrund geringer Erfahrungen sollte Diflucan bei Kindern unter 16 Jahren nur angewendet werden, wenn keine therapeutische Alternative zur Verfügung steht.

Bis zum Vorliegen umfangreicherer Erfahrungen sollte Diflucan bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur unter geeigneten Vorsichtsmaßnahmen angewendet werden.

Aufgrund der Ergebnisse einer Interaktionsstudie ist die gleichzeitige Einnahme von Terfenadin durch Patienten, die Diflucan mehrmals in Dosierungen von 400 mg/die oder höher erhalten, kontraindiziert (s. a. 7. Wechselwirkungen).

Vorsichtsmaßnahmen:

Einige Azole wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in Verbindung gebracht. Es wurden seltene Fälle von Torsade de Pointes während der Behandlung mit Fluconazol berichtet, und auch wenn die Beziehung zwischen Fluconazol und QT-Verlängerung nicht vollständig gesichert wurde, sollte Fluconazol mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit potenziell proarrhythmischen Krankheiten wie:

- Kongenitale oder dokumentierte erworbene QT-Verlängerungen
- Kardiomyopathie, insbesondere bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz
- Sinusbradykardie
- bestehende symptomatische Arrhythmien

sowie bei der Behandlung der Patienten mit Begleitmedikamenten, die nicht über CYP3A4 metabolisiert werden, von denen jedoch bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln).

Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypomagnesiämie und Hypokalziämie sollten vor Beginn der Behandlung mit Fluconazol korrigiert werden.

Bei einigen Patienten, besonders solchen mit schweren Grunderkrankungen wie AIDS und malignen Erkrankungen, wurden während der Behandlung mit Diflucan Veränderungen der Leber- und Nierenwerte sowie des Blutbildes wie z. B. Leukozytopenie und Thrombozytopenie beobachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren.

In Einzelfällen ging der Einsatz von Fluconazol mit schwerer Leberunverträglichkeit (Hepatotoxizität) einschließlich tödlichem Ausgang einher. Dies betraf insbesondere Patienten mit schweren Grunderkrankungen. Ein Zusammenhang mit der Tagesdosis, Therapiedauer sowie Alter und Geschlecht der Patienten ließ sich nicht herstellen. Nach Absetzen von Fluconazol waren die Leberunverträglichkeitssymptome in der Regel reversibel. Patienten mit einer Verschlechterung der Leberwerte unter Fluconazol-Therapie sollten zur Vermeidung schwererer Leberschädigungen sorgfältig überwacht werden. Fluconazol sollte abgesetzt werden, sobald klinische Symptome auftreten, die auf eine Leberschädigung hinweisen, die mit Fluconazol in Zusammenhang stehen könnte.

Wenn sich bei einem Patienten mit einer Candidose der oberflächlichen Schleimhäute ein Hautausschlag entwickelt, sollte die Therapie mit Diflucan abgesetzt werden. AIDS-Patienten neigen bei Verabreichung vieler Arzneimittel zur Entwicklung von schweren Hautreaktionen. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen (Befall innerer Organe), die einen Hautausschlag entwickeln, sollten sorgfältig beobachtet und Diflucan sollte abgesetzt werden, sobald Blasen entstehen oder sich ein Erythema multiforme (Hautrötungen in verschiedenster Anordnung) entwickelt (s. a. 6. Nebenwirkungen).

Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosierungen unter 400 mg/die und Terfenadin erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden (s. a. 7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln).

Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit:

Es liegen keine Daten aus geeigneten, kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Von Fällen von multiplen, kongenitalen Anomalien bei Kindern, deren Mütter für die Dauer von 3 Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400 bis 800 mg/die) gegen Coccidioidomykose behandelt wurden, wurde berichtet. Ob zwischen diesen Fällen und der Fluconazol-Anwendung ein Zusammenhang besteht, ist unklar.

Vor Beginn einer Therapie mit Fluconazol sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Bei gebärfähigen Frauen sollte eine Schwangerschaft mittels geeigneter kontrazeptiver Maßnahmen bis zu 7 Tage nach Behandlungsende verhindert werden.

Die Anwendung von Diflucan bei stillenden Müttern wird nicht empfohlen, da Diflucan in der Muttermilch die gleichen Konzentrationen erreicht wie im Plasma.

spcde-4v15df-kp-0

Juni 2004

¹ Hinweis:
 Die hier angegebenen Indikationen gelten nicht einheitlich für alle unter Ziffer 1 aufgeführten Arzneimittel. Die jeweilige Zuordnung der Indikation zu den einzelnen Arzneimitteln ist bitte der entsprechenden Gliederung unter Ziffer 10 dieser Fachinformation zu entnehmen.

6. Nebenwirkungen

Magen-Darm-Trakt: Die häufigsten der allgemein leichten Nebenwirkungen treten vonseiten des Magen-Darm-Traktes auf: Verdauungsstörungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Urtikaria, Durchfall und Blähungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen: In Einzelfällen sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen inklusive Angioödem, Gesichtssödem, Urtikaria, Juckreiz) berichtet worden.

Haut und Hautanhangsgebilde: Es können Hautausschläge und Haarausfall (Alopezie) auftreten. In Einzelfällen traten bei Patienten unter Behandlung mit Fluconazol schwere Hauterkrankungen mit Exfoliation wie Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse auf. AIDS-Patienten neigen bei Verabreichung vieler Arzneimittel zur Entwicklung von schweren Hautreaktionen. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen (Befall innerer Organe), die einen Hautausschlag entwickeln, sollten sorgfältig beobachtet und Diflucan sollte abgesetzt werden, sobald Blasen entstehen oder sich ein Erythema multiforme (Hautrötungen in verschiedenster Anordnung) entwickelt (s. a. Vorsichtsmaßnahmen unter 5. Gegenanzeigen).

Leber und Gallenwege: Veränderungen der Leberwerte (Erhöhung von alkalischer Phosphatase, Bilirubin, SGOT und SGPT), bis hin zu schweren Leberfunktionsstörungen mit Leberentzündung und Gelbsucht, Leberzellnekrose mit Leberversagen und vereinzelten Todesfällen, wurden beobachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren (s. a. Vorsichtsmaßnahmen unter 5. Gegenanzeigen).

Nieren und Harnwege: Veränderungen der Nierenwerte wurden beobachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren.

Blut, Blutkörperchen, Blutgerinnung: Veränderungen des Blutbildes wie z. B. Leukozytopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose) und Thrombozytopenie wurden berichtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren.

Zentralnervensystem und peripheres Nervensystem: Vonseiten des zentralen Nervensystems können Kopfschmerzen, Schwindel und Krämpfe auftreten; weiterhin wurden periphere Nervenstörungen und Störungen des Geschmackssinns berichtet.

Herz: Selten wurden Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung, Torsade de Pointes) beobachtet (s. a. 5. Vorsichtsmaßnahmen).

Bei einigen Patienten, besonders solchen mit schweren Grunderkrankungen wie AIDS und malignen Erkrankungen, wurden während der Behandlung mit Diflucan Veränderungen der Leber- und Nierenwerte sowie des Blutbildes wie z. B. Leukozytopenie und Thrombozytopenie beobachtet. Die entsprechenden Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren. Ferner wurden Fälle von Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Hypokaliämie berichtet.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Fluconazol kann bei Patienten unter Antikoagulationstherapie zu einer Senkung des Quick-Wertes führen. In einer Interaktionsstudie wurde nach Warfarin-Gabe bei männlichen Probanden eine Verlängerung der Thromboplastinzeit um 12 % beobachtet. In der breiten Anwendung wurden wie bei anderen Azol-Derivaten bei Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Fluconazol vermehrt Blutungen (Blutergüsse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, Teerstuhl, Hämaturie) in Verbindung mit Thromboplastinzeitverlängerungen berichtet. Bei gleichzeitiger Einnahme von Fluconazol und Cumarin-Derivaten sollte die Dosis des Antikoagulans sorgfältig eingestellt und die Thromboplastinzeit sorgfältig kontrolliert werden.

Kurz wirksame Benzodiazepine: Nach oraler Anwendung von Midazolam führte die Gabe von Fluconazol zu einem deutlichen Anstieg der Serumkonzentration von Midazolam und einer Zunahme dessen psychomotorischer Wirkungen. Diese Wirkungen scheinen nach oraler Applikation von Fluconazol ausgeprägter als nach intravenöser Applikation zu sein. Falls die Anwendung von Benzodiazepinen bei Patienten unter Fluconazol-Therapie erforderlich ist, sollte eine Dosisreduktion der Benzodiazepine erwogen und die Patienten entsprechend überwacht werden.

Fluconazol kann die Serumhalbwertszeit von gleichzeitig verabreichten oralen Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ (Glibenclamid, Glipizid und Tolbutamid) verlängern. Dies sollte wegen eines möglichen Absinkens des Blutzuckerspiegels bei gleichzeitiger Gabe von Fluconazol und oralen Antidiabetika berücksichtigt werden.

Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol und Rifampicin senkte die Plasmakonzentration von Fluconazol und verkürzte die Halbwertszeit von Fluconazol. Bei Patienten unter gleichzeitiger Rifampicin-Therapie sollte deshalb eine Dosiserhöhung von Fluconazol erwogen werden.

Es liegen Berichte vor, wonach bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol und Rifabutin der Rifabutin-Serumspiegel erhöht wurde. Ferner liegen Berichte über die Entstehung einer Uveitis bei den Patienten vor, die gleichzeitig Fluconazol und Rifabutin erhielten. Patienten, die Fluconazol und Rifabutin gleichzeitig erhalten, sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Weiterhin wurde berichtet, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol und Tacrolimus der Tacrolimus-Serumspiegel erhöht wurde, ferner von Fällen von Nephrotoxizität bei der kombinierten Anwendung von Fluconazol und Tacrolimus. Patienten, die Fluconazol und Tacrolimus gleichzeitig erhalten, sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger mehrmaliger Verabreichung von Fluconazol und Phenytoin kann der Phenytoin-Serumspiegel in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß erhöht werden. Deshalb sollten bei gleichzeitiger Gabe die Phenytoin-Serumspiegel gemessen und die Phenytoin-Dosis sollte der therapeutischen Konzentration angepasst werden.

Auch sollten Kontrolluntersuchungen bei gleichzeitiger Gabe von Xanthin-Basen, weiteren Antiepileptika und Isoniazid durchgeführt werden.

Die gleichzeitige mehrmalige Gabe von Hydrochlorothiazid kann die Plasmaspiegel von Fluconazol erhöhen; dies macht jedoch keine Dosisanpassung von Fluconazol erforderlich.

Pharmakokinetische Interaktionsstudien mit mehrfacher Gabe von Fluconazol und oralen Kontrazeptiva ergaben folgende Ergebnisse: 50 mg Fluconazol täglich haben keinen Effekt auf die endogenen Steroid-Serumspiegel oder die Kinetik von oralen Kontrazeptiva bei Frauen; dagegen erhöhen 200 mg Fluconazol täglich die Fläche unter der Plasmaspiegelkurve von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40 % bzw. 24 %. Somit hat die mehrfache Gabe von Fluconazol in diesen Dosierungen wahrscheinlich keinen nachteiligen Effekt auf die Wirksamkeit eines Kombinationspräparates eines oralen Kontrazeptivums.

Eine pharmakokinetische Studie bei nierentransplantierten Patienten ergab einen langsamen Anstieg der Ciclosporin-Spiegel bei Gabe von täglich 200 mg Fluconazol. In einer anderen Studie besaß Fluconazol 100 mg täglich keinen Effekt auf die Ciclosporin-Spiegel von Patienten mit Knochenmarktransplantation. Die Ciclosporin-Plasmakonzentration sollte bei Patienten unter gleichzeitiger Gabe von Fluconazol routinemäßig kontrolliert werden.

In einer plazebokontrollierten Interaktionsstudie senkte die gleichzeitige Gabe von 200 mg Fluconazol über 14 Tage die Plasma-Clearance von Theophyllin um 18 %. Patienten mit hohen Theophyllin-Dosierungen oder mit einem erhöhten Risiko einer Theophyllin-Überempfindlichkeit sollten beobachtet und die Therapie sollte angepasst werden, sobald sich Zeichen einer Toxizität entwickeln.

Da bei Patienten, die gleichzeitig Azolantimykotika und Terfenadin erhielten, nach Verlängerung der QT_c-Zeit schwere Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Interaktionsstudien durchgeführt. Eine Studie mit Fluconazol 200 mg/die ergab keine Verlängerung des QT_c-Intervalls. Eine andere Studie mit Fluconazol in Dosierungen von 400 mg/die und 800 mg/die zeigte signifikante Plasmaspiegelerhöhungen von Terfenadin bei gleichzeitiger Fluconazol-Gabe von 400 mg/die und höher. Die gleichzeitige Gabe von Terfenadin und Fluconazol in Dosierungen von 400 mg/die und höher ist kontraindiziert (s. a. 5. Gegenanzeigen). Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosierungen unter 400 mg/die und Terfenadin erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurden kardiale Nebenwirkungen einschließlich Torsade de Pointes berichtet. In einer kontrollierten Studie, in der Patienten einmal täglich 200 mg Fluconazol sowie viermal täglich 20 mg Cisaprid erhielten, wurde ein signifikanter Anstieg der Plasmaspiegel von Cisaprid und eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet. Die Gabe von Cisaprid ist bei Patienten, die Fluconazol erhalten, kontraindiziert (s. a. 5. Vorsichtsmaßnahmen).



Die gleichzeitige Gabe von Fluconazol bei Patienten unter Therapie mit Astemizol, Rifabutin, Tacrolimus und anderen Substanzen, die mittels Cytochrom-P-450-System metabolisiert werden, führte zur Erhöhung der Serumspiegel dieser Substanzen. Da nähere Informationen noch ausstehen, sollte die gleichzeitige Gabe von Fluconazol unter geeigneten Sorgfaltsmaßnahmen erfolgen, und die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden (s. a. Vorsichtsmaßnahmen unter 5. Gegenanzeigen).

Zwei Pharmakokinetikstudien zu möglichen Wechselwirkungen zwischen Fluconazol und Zidovudin ergaben erhöhte Zidovudin-Serumspiegel, die auf eine verminderte Metabolisierung von Zidovudin zu dessen Hauptabbauprodukt zurückzuführen waren.

In einer Studie wurden die Zidovudin-Spiegel bei AIDS- und ARC-Patienten vor und während der Gabe von 200 mg Fluconazol pro Tag während insgesamt 15 Tagen bestimmt. Dabei zeigte sich unter gleichzeitiger Gabe von Fluconazol ein deutlicher Anstieg der Fläche unter der Serumspiegelkurve (AUC) von Zidovudin um 20 %. In einer anderen Studie mit Cross-over-Design wurden 11 HIV-infizierte Patienten randomisiert entweder einer täglichen Behandlung mit 200 mg Zidovudin alle 8 Stunden unterzogen, oder Zidovudin wurde in Kombination mit 400 mg Fluconazol pro Tag für die Dauer von 7 Tagen zugeführt. Die Auswaschphase zwischen den einzelnen Behandlungssequenzen betrug 21 Tage. In der Gruppe mit gleichzeitiger Fluconazol-Gabe stieg die Fläche unter der Serumspiegelkurve (AUC) von Zidovudin statistisch signifikant um 74 % gegenüber der alleinigen Zidovudin-Gabe an. Daher sollten Patienten mit dieser Medikamentenkombination sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Zidovudin-bedingten Nebenwirkungen überwacht werden.

Interaktionsstudien haben gezeigt, dass Nahrung, Cimetidin, Antazida oder Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarktransplantation die Aufnahme von oral gegebenem Fluconazol ins Blut nicht signifikant beeinflussen.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Diflucan 50 mg/100 mg/200 mg werden für die Behandlung von Systemcandidosen empfohlen.

a) Systemcandidosen

Therapiebeginn normalerweise mit 400 mg Fluconazol einmal täglich am 1. Behandlungstag, anschließend Fortführung der Therapie mit 200 mg Fluconazol einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 400 mg Fluconazol einmal täglich über die gesamte Dauer der Behandlung erhöht werden.

Bei invasiven, damit potenziell lebensbedrohlichen Mykosen durch *Candida*-Spezies kann, insbesondere bei Risikopatienten,

eine Dosierung von 800 mg Fluconazol einmal täglich angezeigt sein.

Candidurie

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren Krankheitsverläufen kann die Dosis bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

Diflucan 50 mg/100 mg werden für die Behandlung von Candidosen oberflächlicher Schleimhäute empfohlen.

b) Candidosen oberflächlicher Schleimhäute

– Rezidivierende oropharyngeale Candidose:

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren, insbesondere rezidivierenden Krankheitsverläufen kann bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

– Rezidivierende ösophageale Candidose:

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren, insbesondere rezidivierenden Krankheitsverläufen kann bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

– Chronisch-atrophische Candidose bei Zahnprothesenträgern:

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Zusätzlich sollten Zahnhygiene und lokal desinfizierende Maßnahmen durchgeführt werden.

– Nichtinvasive bronchopulmonale Candidosen:

Einmal täglich 50 mg Fluconazol. Bei schweren Krankheitsverläufen der Candidosen kann die Dosis bei Bedarf auf einmal täglich 100 mg Fluconazol erhöht werden.

Diflucan 50 mg/100 mg/200 mg werden für die Behandlung der Kryptokokken-Meningitis empfohlen, Diflucan 50 mg/100 mg für die Prophylaxe.

c) Kryptokokken-Meningitis

Therapie der Kryptokokken-Meningitis:

Therapiebeginn normalerweise mit 400 mg Fluconazol einmal täglich am 1. Behandlungstag, anschließend Fortführung der Therapie mit 200 mg Fluconazol einmal täglich. Bei Bedarf kann die Dosis auf 400 mg Fluconazol einmal täglich über die gesamte Dauer der Behandlung erhöht werden.

Bei invasiven, damit potenziell lebensbedrohlichen Mykosen durch *Cryptococcus neoformans* kann, insbesondere bei Risikopatienten, eine Dosierung von 800 mg Fluconazol einmal täglich angezeigt sein.

Prophylaxe der Kryptokokken-Meningitis:

Nach Beendigung der Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis bei AIDS-Patienten (siehe oben) sollte ein Behandlungsversuch zur Vorbeugung (Rezidivprophylaxe) unter Kontrolle der Laborwerte (s. 6. Nebenwirkungen) mit einer einmal täglichen Dosis von mindestens 100 mg Fluconazol (1 Hartkapsel Diflucan 100 mg) durchgeführt werden. Bisherige Erfahrungen resultieren aus Behandlungszeiträumen bis zu 25 Monaten.

Diflucan 50 mg wird zum Behandlungsversuch zur Vorbeugung von Candidosen empfohlen.

d) Zeitlich begrenzter Behandlungsversuch zur Vorbeugung von Candidosen bei Patienten mit bösartigen Erkrankungen während der Chemo- oder Strahlentherapie und bei abwehrgeschwächten Patienten (z. B. bei AIDS oder Chemotherapie).

1. Einmal täglich 50 mg Fluconazol zur Vorbeugung von Candidosen bei immunsupprimierten Patienten über höchstens 1 Monat unter Kontrolle der Laborwerte (siehe 6. Nebenwirkungen).

2. Bei Patienten während einer zytotoxischen Chemo- oder Strahlentherapie, wenn z. B. aufgrund einer eintretenden verstärkten oder verlängerten Neutropeniephase eine systemische Candidose zu erwarten ist, empfiehlt sich die einmal tägliche Gabe von 400 mg Fluconazol. Die Gabe von Fluconazol sollte 2 bis 3 Tage vor der zu erwartenden Neutropenie begonnen und noch weitere 7 Tage ab dem Zeitpunkt fortgesetzt werden, an dem die Neutrophilenzahl auf über 1000 Zellen pro mm³ ansteigt.

Alte Patienten

Bei alten Patienten, bei denen sich kein Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion ergibt, sollten die üblichen Dosisempfehlungen beachtet werden. Bei einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min sollte die Dosierung entsprechend den Richtlinien für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden.

Kinderdosierung bei fehlender therapeutischer Alternative

Wie unter Punkt 5. Gegenanzeigen aufgeführt, sollte Diflucan bei Kindern unter 16 Jahren nicht angewendet werden. Wenn jedoch der behandelnde Arzt bei Pilzinfektionen ohne therapeutische Alternative die Anwendung von Diflucan trotz der geringen vorliegenden Erfahrung für erforderlich hält, werden die folgenden täglichen Dosierungen für Kinder über 1 Jahr mit normaler Nierenfunktion empfohlen: 1 bis 2 mg Fluconazol/kg KG für oberflächliche Schleimhautcandidosen und 3 bis 6 mg Fluconazol/kg KG bei systemischen Candida-/Kryptokokken-Infektionen. Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis entsprechend den Richtlinien für Erwachsene (siehe unten) — abhängig vom Grad der Nierenfunktionseinschränkung — angepasst werden.

Zur oralen Anwendung bei Kindern empfehlen sich besonders die Darreichungsformen Diflucan Saft und Diflucan Trockensaft 50 mg/5 ml.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Fluconazol wird überwiegend unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) sollten bei mehreren Diflucan-Gaben eine Anfangsdosierung zwischen 50 mg/die und 400 mg/die am 1. und 2. Behandlungstag erhalten. Danach sollten die Dosierungsintervalle oder die tägliche Dosis für die jeweilige Indikation ent-

sprechend der Kreatinin-Clearance folgendermaßen angepasst werden:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosierungsintervall tägliche Dosis
> 50	24 Stunden (Normaldosierung)
< 50	48 Stunden oder die halbe normale tägliche Dosis
Dialysepatienten	eine Dosis nach jeder Dialyse

Die Kreatinin-Clearance kann wie folgt berechnet werden:

Männer:

$$\frac{\text{Körpergewicht in kg} \times (140 - \text{Lebensalter in Jahren})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/100 ml)}}$$

Frauen: 0,85 × obiger Wert

11. Art und Dauer der Anwendung

a) Systemcandidosen

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach der klinischen Wirksamkeit und kann unter Kontrolle der Laborwerte (s. 6. Nebenwirkungen) von mindestens 10 Tagen bis zu etwa 3 Monaten reichen. Es wird empfohlen, die Therapie so lange fortzusetzen, bis die Laboruntersuchungen eine bislang noch vorhandene nachweisbare Pilzinfektion ausschließen. Eine ungenügende Behandlungsdauer kann zu einem Rezidiv der Infektion führen.

Candidurie: Die Dauer der Anwendung beträgt 14 bis 30 Tage.

b) Candidosen oberflächlicher Schleimhäute

– Rezidivierende oropharyngeale Candidose:

Die Dauer der Anwendung beträgt 7 bis 14 Tage.

– Rezidivierende ösophageale Candidose:

Die Dauer der Anwendung beträgt 14 bis 30 Tage.

– Chronisch-atrophische orale Candidose bei Zahnprothesenträgern:

Die Dauer der Anwendung beträgt 14 Tage.

– Nichtinvasive bronchopulmonale Candidose:

Die Dauer der Anwendung beträgt 14 bis 30 Tage.

c) Kryptokokken-Meningitis

Die Dauer der Anwendung beträgt im Allgemeinen 6 bis 8 Wochen.

Nach Beendigung der Behandlung einer Kryptokokken-Meningitis bei AIDS-Patienten (siehe oben) kann ein Behandlungsversuch zur Vorbeugung (Rezidivprophylaxe) unter Kontrolle der Laborwerte (s. 6. Nebenwirkungen) durchgeführt werden. Bisherige Erfahrungen resultieren aus Behandlungszeiträumen bis zu 25 Monaten.

d) Behandlungsversuch zur Vorbeugung von Candidosen

Die Dauer der Anwendung zur Vorbeugung von Candidosen bei immunsupprimierten Patienten soll über höchstens 1 Monat unter Kontrolle der Laborwerte (s.

6. Nebenwirkungen) durchgeführt werden.

Bei Patienten mit malignen Erkrankungen sollte während der Dauer der Behandlung mit Chemotherapie oder Strahlentherapie eine Hefeprophylaxe durchgeführt werden.

Hinweise zur Anwendung

Die Einnahme von Diflucan Hartkapseln kann vor oder mit einer Mahlzeit erfolgen.

Für die Therapie stehen orale Darreichungsformen und Infusionslösungen zur Verfügung. Bei einem Wechsel von der intravenösen zur oralen Verabreichung oder umgekehrt ist eine Änderung der täglichen Dosierung nicht erforderlich.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Bei Überdosierung sollte eine symptomatische Therapie durchgeführt werden. Falls erforderlich, zählt dazu auch eine Magenspülung.

Fluconazol wird überwiegend im Urin ausgeschieden. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmaspiegel um etwa 50 %. Daten über die Wirkung einer forcierteren Diurese liegen nicht vor.

Fälle von Überdosierung von Fluconazol wurden berichtet. In einem Fall entwickelte sich nach Einnahme von 8200 mg Fluconazol bei einem 42-jährigen HIV-infizierten Patienten ein paranoid-halluzinatorisches Zustandsbild, das sich unter stationärer Behandlung innerhalb von 48 Stunden zurückbildete.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Fluconazol ist eine Substanz aus der chemischen Klasse der Triazolabkömmlinge. Fluconazol ist insbesondere wirksam gegen Candida-Arten und Kryptokokken. Es beeinflusst hochspezifisch Cytochrom-P-450-abhängige Enzyme der Pilze und ist ein starker und spezifischer Hemmstoff der Sterolsynthese von Pilzen.

Fluconazol besitzt ein breites antimyzetisches Wirkungsspektrum. In verschiedenen tierexperimentellen In-vivo-Aktivitätsstudien (p.o. und i.v.) ist Fluconazol wirksam bei oberflächlichen und systemischen Infektionen mit Candida, Cryptococcus, Aspergillus und verschiedenen Dermatophyten. Auch in tierexperimentellen Modellen der endemischen Mykosen erwies sich Fluconazol als wirksam, einschließlich Infektionen mit Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis und Histoplasma capsulatum bei normalen und immunsupprimierten Tieren. Wegen Fehlens geeigneter standardisierter Verfahren sind die Ergebnisse der In-vitro-Tests wie bei anderen Azolen auch bezüglich der Vorhersage der klinischen Wirksamkeit von geringerer Aussagekraft als die Ergebnisse der In-vivo-Studien.

200 bis 400 mg Fluconazol täglich haben keinen klinisch relevanten Effekt auf die endogenen Steroid-Serumspiegel oder auf die ACTH-stimulierte Cortisolausschüttung bei Probanden.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität:

Die akute orale Toxizität bei Nagetieren war sehr gering (LD₅₀ Maus: 1410 bis 1520 mg/kg KG; LD₅₀ Ratte: 1325 bis 1575 mg/kg KG). Die akute intravenöse Toxizität war bei den Nagetieren ebenfalls gering mit LD₅₀-Werten über 200 mg/kg KG. Nach einer einmaligen i.v.-Dosis von 100 mg/kg KG zeigten sich bei Nagetieren und beim Hund vorübergehend klinische Symptome wie Ataxie, erniedrigte Atmungsfrequenz und Spontanbewegungen.

Chronische und subchronische Toxizität:

In den subchronischen und chronischen oralen Toxizitätsstudien bei Mäusen, Ratten und Hunden war die Leber das Zielorgan. Erhöhungen des Lebergewichts und hepatozelluläre Hypertrophie konnten unter Fluconazol beobachtet werden. Hepatische Fetteinlagerungen wurden registriert, diese waren nach Absetzen der Substanz reversibel. Bei hohen Dosierungen waren die Transaminasen erhöht und Plasmacholesterin und Triglyzeride reduziert. Bei Ratten war nach hohen Dosierungen von Fluconazol das Gewicht von Nebennieren, Ovarien und Hoden erhöht und das Uterusgewicht vermindert.

Langzeitstudien bei Mäusen und Ratten, die Fluconazol in täglichen oralen Dosen bis zu 10 mg/kg KG erhielten, ergaben keinerlei Anhalt für ein karzinogenes Potenzial von Fluconazol.

Reproduktionstoxikologie:

In Reproduktionsstudien beeinflusste Fluconazol sowohl die Entwicklung der Tierfeten als auch den Geburtsvorgang bei den Muttertieren. Bei Ratten war die Trächtigkeit bei Dosierungen von 10 und 25 mg/kg KG verlängert und der Geburtsvorgang erschwert. Tierfeten von Ratten zeigten bei Dosierungen bis zu 50 mg/kg KG eine Zunahme anatomischer Anomalien. Ab 100 mg/kg KG wurden Missbildungen beobachtet, die möglicherweise auf eine Uteruskompression aufgrund eines antiöstrogenen Effektes von Fluconazol zurückgeführt werden können. In klinischen Studien zur Endokrinologie wurden jedoch bei Frauen, die 3 Wochen Fluconazol erhalten hatten, keine signifikanten Änderungen in den Durchschnittswerten der 17-β-Estradiol-Spiegel nachgewiesen. Systematische Erfahrungen mit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen für den Menschen nicht vor.

Mutagenität:

Fluconazol wurde hinsichtlich seines Mutagenitätspotenzials auf Genmutationen und Chromosomenaberrationen in einer ganzen Reihe von Tests untersucht; alle Ergebnisse daraus waren negativ.

13.3 Pharmakokinetik

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fluconazol nach oraler und intravenöser



Verabreichung sind ähnlich. Bei oraler Anwendung wird Fluconazol gut resorbiert. Die Resorption wird durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die Plasmaspitzenkonzentrationen werden beim nüchternen Patienten zwischen 0,5 und 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht; die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 30 Stunden. Die Plasmakonzentrationen sind bis zu Dosierungen von 1600 mg/die dosisproportional.

Nach mehrfacher Gabe von Fluconazol einmal täglich werden Plasmaspiegel in Höhe von 90 % des steady state nach 4 bis 5 Tagen erreicht. Das Verteilungsvolumen entspricht im Wesentlichen dem Gesamtkörperwasser. Die Plasmaproteinbindung ist niedrig (12 %).

Fluconazol penetriert gut in alle untersuchten Gewebe und Körperflüssigkeiten. Die Fluconazol-Spiegel in Speichel und Sputum sind vergleichbar mit den Plasmaspiegeln. Bei Patienten mit einer durch Pilze hervorgerufenen Meningitis beträgt der Fluconazol-Spiegel im Liquor ungefähr 80 % der korrespondierenden Werte im Plasma.

Fluconazol erreicht im Stratum corneum, in der Epidermis und im Schweiß höhere Konzentrationen als im Serum, wobei es sich im Stratum corneum besonders anreichert. Bei einer täglichen Dosierung von 50 mg betrug hier die Konzentration von Fluconazol nach 12 Tagen 73 µg/g und 7 Tage nach Behandlungsende 5,8 µg/g.

Zum Vergleich der Fluconazol-Spiegel im Speichel und im Plasma nach Einmalgabe von 100 mg wurde Fluconazol entweder als Hartkapsel oder als Suspension (Diflucan Trockensaft 50 mg/5 ml) oral verabreicht, wobei die Suspension 2 Minuten lang zum Spülen im Mund verblieb und dann geschluckt wurde. Die höchste Konzentration von Fluconazol im Speichel wurde 5 Minuten nach Einnahme der Suspension gemessen. Diese war 182-mal höher als die höchste Speichelkonzentration, die 4 Stunden nach Einnahme der Hartkapsel gemessen wurde. Etwa 4 Stunden nach Einnahme waren die Speichelkonzentrationen für beide Formulierungen ähnlich. Die mittlere Fläche unter der Speichelspiegelkurve im zeitlichen Verlauf (AUC, 0 bis 96 Stunden) war nach Gabe von Fluconazol als Suspension deutlich größer im Vergleich zur Hartkapsel. Für beide Formulierungen gab es keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Eliminationsraten aus Speichel oder Plasma.

Fluconazol wird überwiegend renal ausgeschieden. Etwa 80 % der verabreichten Dosis erscheinen im Urin als unveränderte Substanz. Die Fluconazol-Clearance ist proportional der Kreatinin-Clearance.

Die lange Plasmaeliminationshalbwertszeit ermöglicht die einmal tägliche Dosierung zur Behandlung aller Pilzinfektionen.

Vorläufige Ergebnisse bei Kindern im Alter von 5 bis 13 Jahren zeigen, dass Fluconazol möglicherweise schneller eliminiert wird als bei Erwachsenen; deshalb sind eventuell bei schweren lebensbedrohlichen Infektionen höhere Dosen erforderlich.

13.4 Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt über 90 % (50-mg-Hartkapsel 94 %).

14. Sonstige Hinweise

Keine.

15. Dauer der Haltbarkeit

Diflucan 50 mg/100 mg/200 mg:
5 Jahre

Diflucan soll nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Diflucan 50 mg:

Packung mit 20 Hartkapseln

N 1

Packung mit 50 Hartkapseln

N 2

Packung mit 100 Hartkapseln

N 3

Klinikpackung 100 (5 × 20) Hartkapseln

Diflucan 100 mg:

Packung mit 20 Hartkapseln

N 1

Packung mit 50 Hartkapseln

N 2

Packung mit 100 Hartkapseln

N 3

Klinikpackung 100 (5 × 20) Hartkapseln

Diflucan 200 mg:

Packung mit 20 Hartkapseln

N 1

Packung mit 50 Hartkapseln

N 2

Packung mit 100 Hartkapseln

N 3

Klinikpackung 100 (5 × 20) Hartkapseln

18. Stand der Information

Juni 2004

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

PFIZER GmbH
Pfizerstr. 1
76139 Karlsruhe
Telefon: (07 21) 61 01-90 00
Telefax: (07 21) 62 03-90 00

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf