

**Datum:** 29. Juli 2009  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** Institut Pharmakovigilanz  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207  
**E-Mail:** ulrike.rehberger@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-090729-13286-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

**Betreff: Fluconazol – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes**

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt kommt es zu der Empfehlung, europaweit Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Fluconazol** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

**Fachinformation**

**4.3 Gegenanzeigen**

Fluconazol darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Fluconazol, einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder verwandte Azole nicht angewendet werden

Bei Patienten, die eine Tagesdosis von 400 mg Fluconazol oder darüber in Mehrfachgaben erhalten, ist die gleichzeitige Anwendung von Terfenadin aufgrund der Ergebnisse einer Multiple-Dose-Interaktionsstudie kontraindiziert. Bei Patienten unter einer Fluconazol-Behandlung ist die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntlich das QT-Intervall verlängern und über das Enzym CYP3A4 metabolisiert werden, wie Cisaprid, Astemizol, Pimozid und Chinidin, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Fluconazol sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Fluconazol wurde vor allem bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen in seltenen Fällen mit schwerer Lebertoxizität, manchmal mit tödlichem Ausgang, in Verbindung gebracht. Es konnte aber kein eindeutiger Zusammenhang mit der Gesamttagesdosis, der Therapiedauer, dem Geschlecht oder dem Alter der Patienten festgestellt werden. Die Fluconazol-bedingte Hepatotoxizität war im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel.

Bei Patienten, die unter Fluconazol von der Norm abweichende Leberfunktionswerte zeigen, soll sorgfältig beobachtet werden, ob sich ernstere Leberschäden entwickeln.

Die Behandlung mit Fluconazol soll abgesetzt werden, wenn sich Symptome einer Lebererkrankung zeigen, die auf Fluconazol zurückzuführen sein könnten.

In einigen seltenen Fällen entwickelten sich exfoliative Hauterscheinungen, wie Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse, wobei besonders AIDS-Patienten zu schweren Hautreaktionen auf viele Arzneimittel neigen. Wenn es im Zuge der Behandlung einer oberflächlichen Pilzinfektion zu einem Hautausschlag kommt, der durch Fluconazol verursacht sein könnte, muss die Therapie abgesetzt werden. Patienten mit invasiven/systemischen Pilzinfektionen, bei denen sich ein Hautausschlag entwickelt, müssen sorgfältig beobachtet werden und Fluconazol muss abgesetzt werden, wenn es zu bullösen Hautveränderungen oder einer Erythema multiforme kommt.

Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol in Dosen unter 400 mg pro Tag und Terfenadin muss sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

In seltenen Fällen wurde, wie bei anderen Azolen, über Anaphylaxie berichtet.

Einige Azole, einschließlich Fluconazol, wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls im EKG in Verbindung gebracht. Seit der Markteinführung kam es bei Patienten unter Fluconazol in sehr seltenen Fällen zu QT-Verlängerung und Torsade de Pointes. Dabei handelte es sich um schwer kranke Patienten mit mehreren sich gegenseitig beeinflussenden Risikofaktoren, wie struktureller Herzkrankheit, Störungen des Elektrolythaushaltes und Begleitmedikationen, die dazu beigetragen haben könnten.

Bei Patienten mit einer Prädisposition für solche Herzrhythmusstörungen muss Fluconazol mit Vorsicht angewendet werden.

Fluconazol sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Fluconazol ist ein starker CYP2C9- und ein mäßiger CYP3A4-Hemmer. Mit Fluconazol behandelte Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite erhalten, die durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden, müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

(>Präparat< Kapseln enthalten Lactose und sollten bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden)\*

(Da die >Präparat< -Infusionsflaschen Natrium enthalten, ist dies bei Patienten mit Flüssigkeits- und Kochsalzrestriktion zu beachten)\*

(>Präparat< Trockensaft enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen)\*

(1 Messlöffel zubereiteter Saft (5 ml) enthält 2,88 g (>Präparat< 50 mg/5 ml – Trockensaft) bzw. 2,73 g (>Präparat< 200 mg/5 ml – Trockensaft) Saccharose. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen)\*

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Kombination mit folgenden Arzneimitteln ist kontraindiziert:

Cisaprid: Bei Patienten, die gleichzeitig Fluconazol und Cisaprid erhielten, wurde über kardiale Ereignisse einschließlich Torsade de Pointes berichtet. Aus einer kontrollierten Studie ging hervor, dass die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Fluconazol einmal täglich und 20 mg Cisaprid viermal täglich zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmaspiegel von Cisaprid und einer Verlängerung des QT-Intervalls führte. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Cisaprid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin: Da bei Patienten, die gleichzeitig Azol-Antimykotika und Terfenadin erhielten, nach Verlängerung der QTc-Zeit schwere Herzrhythmusstörungen auftraten, wurden Interaktionsstudien durchgeführt. Eine Studie mit Fluconazol 200 mg/Tag ergab keine Verlängerung des QTc-Intervalls. Eine andere Studie mit Fluconazol in Dosierungen von 400 mg/Tag und 800 mg/Tag zeigte signifikante Plasmaspiegelerhöhungen von Terfenadin bei gleichzeitiger >Präparat< -Gabe von 400 mg/Tag und höher. Die gleichzeitige Gabe von Terfenadin und Fluconazol in Dosierungen von 400 mg/Tag und höher ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die gleichzeitig Fluconazol in Dosierungen unter 400 mg/Tag und Terfenadin erhalten, müssen sorgfältig überwacht werden.

Astemizol: Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Astemizol kann die Clearance von Astemizol herabsetzen. Daraus ergeben sich erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol, die zu einer QT-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsade de Pointes führen können. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Astemizol ist kontraindiziert.

Pimozid: Obwohl dazu keine *in vitro* oder *in vivo* Studien vorliegen, kann die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Pimozid die Metabolisierung von Pimozid hemmen. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid können zu einer QT-Verlängerung und in seltenen Fällen zu Torsade de Pointes führen. Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Pimozid ist kontraindiziert.

Die Kombination mit folgenden Arzneimitteln kann nicht empfohlen werden:

Erythromycin: Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol und Erythromycin kann zu einem erhöhten Risiko für Kardiotoxizität (Verlängerung des QT-Intervalls, Torsade de Pointes) und plötzlichem Herztod führen, und sollte daher vermieden werden.

Die Kombination mit folgenden Arzneimitteln erfordert Vorsichtsmaßnahmen und Dosisanpassungen:

*Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Fluconazol:*

Hydrochlorothiazid: In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie an gesunden Freiwilligen erhöhten Mehrfachdosen von Hydrochlorothiazid die Fluconazol-Plasmakonzentrationen um 40%. Eine Veränderung dieser Größenordnung muss nicht notwendigerweise zu einer Dosisreduktion von Fluconazol bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika führen, soll aber jedenfalls vom verschreibenden Arzt im Auge behalten werden.

Rifampicin: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Rifampicin führte zu einer AUC-Reduktion um 25% und verkürzte die Halbwertszeit von Fluconazol um 20%. Bei Patienten, die gleichzeitig Rifampicin erhalten, sollte eine Erhöhung der Fluconazol-Dosis erwogen werden.

*Wirkung von Fluconazol auf andere Arzneimittel:*

Fluconazol ist ein starker Hemmer des Cytochrom P450 (CYP) Isoenzym 2C9 und ein mäßig starker Hemmer von CYP3A4. Zusätzlich zu den unten angeführten beobachteten/dokumentierten Wechselwirkungen gibt es bei gleichzeitiger Verabreichung mit Fluconazol ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen von anderen Arzneimitteln, die durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden. Daher sollten solche Kombinationen mit Vorsicht angewendet und die Patienten sorgfältig überwacht werden. Die enzymhemmende Wirkung von Fluconazol hält wegen der langen Halbwertszeit 4 bis 5 Tage nach Beendigung der Fluconazol-Behandlung an (siehe Abschnitt 4.3).

Alfentanil: In einer Studie wurde eine Reduktion der Clearance und des Verteilungsvolumen, sowie eine Verlängerung der Halbwertszeit von Alfentanil nach gleichzeitiger Verabreichung mit Fluconazol beobachtet. Ein möglicher Wirkmechanismus ist die CYP3A4-Hemmung von Fluconazol. Eine Dosisanpassung von Alfentanil kann notwendig sein.

Amitriptylin, Nortriptylin: Fluconazol erhöht die Wirkung von Amitriptylin und Nortriptylin. Die Konzentrationen von 5-Nortriptylin und/oder S-Amitriptylin können am Beginn der Kombinationstherapie und nach einer Woche gemessen werden. Wenn nötig, sollte die Dosis von Amitriptylin/Nortriptylin angepasst werden.

Amphotericin B: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol und Amphotericin B zeigte bei infizierten gesunden und immunsupprimierten Mäusen folgende Ergebnisse: eine geringfügige additive antimykotische Wirkung bei systemischen *C. albicans* Infektionen, keine Interaktion bei intrakraniellen Infektionen mit *Cryptococcus neoformans*, und ein Antagonismus beider Arzneimittel bei systemischen Infektionen mit *A. fumigatus*. Die klinische Signifikanz dieser Studienergebnisse ist nicht bekannt.

Antikoagulanzen: In einer Interaktionsstudie verlängerte Fluconazol nach Gabe von Warfarin die Prothrombinzeit (12%) bei gesunden männlichen Probanden. Wie auch bei anderen Azol-Antimykotika wurde seit Markteinführung über Blutungen (Hämatome, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen, Hämaturie und Melena) berichtet, und zwar im Zusammenhang mit Verlängerungen der Prothrombinzeit bei Patienten, die Fluconazol gleichzeitig mit Warfarin erhielten. Die Prothrombinzeit muss bei Patienten, die Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten, sorgfältig überwacht werden. Eine Dosisanpassung von Warfarin kann notwendig sein.

Azithromycin: In einer offenen, randomisierten, dreifach Crossover-Studie an 18 gesunden Personen wurde sowohl die Wirkung einer oralen Einzeldosis von 1200 mg Azithromycin auf die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 800 mg Fluconazol als auch die Wirkung von Fluconazol auf die Pharmakokinetik von Azithromycin untersucht. Es konnte keine signifikante pharmakokinetische Interaktion zwischen Fluconazol und Azithromycin festgestellt werden.

Benzodiazepine (kurz wirksame): Nach oraler Verabreichung von Midazolam führte Fluconazol zu wesentlichen Erhöhungen der Konzentrationen und psychomotorischen Wirkungen von Midazolam. Diese Wirkung auf Midazolam scheint bei oraler Gabe von Fluconazol ausgeprägter zu sein als bei intravenöser Verabreichung. Wenn bei Patienten, die mit Fluconazol behandelt werden, eine gleichzeitige Therapie mit Benzodiazepinen notwendig ist, soll eine Reduzierung der Benzodiazepin-Dosis erwogen werden und müssen die Patienten sorgfältig überwacht werden.

Durch eine Hemmung der Metabolisierung von Triazolam erhöht Fluconazol die AUC von Triazolam (Einzeldosis) um etwa 50%, die  $C_{max}$  um 20-32% und die Halbwertszeit um 25-50%. Eine Dosisanpassung von Triazolam kann notwendig sein.

Carbamazepin: Fluconazol hemmt die Metabolisierung von Carbamazepin und ein Anstieg von Carbamazepin im Serum um 30% wurde beobachtet. Es besteht ein Risiko für die Entwicklung einer Carbamazepin-Toxizität. Abhängig von den gemessenen Konzentrationen und der Wirkung kann eine Dosisanpassung von Carbamazepin notwendig sein.

Calciumantagonisten: Bestimmte Dihydropyridin-Calciumantagonisten (Nifedipin, Isradipin, Amlodipin und Felodipin) werden über CYP3A4 metabolisiert. Fluconazol erhöht möglicherweise deren systemische Exposition. Eine häufige Überwachung bezüglich Nebenwirkungen wird empfohlen.

Celecoxib: Während einer gleichzeitigen Behandlung mit Fluconazol (200 mg täglich) und Celecoxib (200 mg) erhöhten sich die  $C_{max}$  und AUC von Celecoxib um 68% bzw. 134%. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol kann es notwendig sein, die Celecoxib um die Hälfte zu reduzieren.

Ciclosporin: Die Konzentration und AUC von Ciclosporin werden durch Fluconazol signifikant erhöht. Beide Arzneimittel können kombiniert werden, wenn die Ciclosporin-Dosis abhängig von der Ciclosporin-Konzentration reduziert wird.

Cyclophosphamid: Eine gleichzeitige Behandlung mit Cyclophosphamid und Fluconazol kann zu einer Erhöhung von Serum-Bilirubin und Serum-Kreatinin führen. Die Kombination beider Arzneimittel ist möglich, wenn dieses Risiko entsprechend berücksichtigt wird.

Fentanyl: Es wurde über einen Todesfall berichtet, der möglicherweise durch eine Interaktion zwischen Fentanyl und Fluconazol verursacht wurde. Nach Meinung des Melders starb der Patient an einer Fentanyl-Vergiftung. Zusätzlich wurde in einer randomisierten Crossover-Studie an 12 gesunden Freiwilligen gezeigt, dass Fluconazol die Elimination von Fentanyl signifikant verzögerte. Erhöhte Fentanyl-Konzentrationen können eine Atemdepression auslösen.

Halofantrin: Fluconazol kann aufgrund einer CYP3A4-Hemmung die Plasmakonzentration von Halofantrin erhöhen.

HMG-CoA-Reduktasehemmer: Es gibt ein erhöhtes Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse, wenn Fluconazol zusammen mit HMG-CoA-Reduktasehemmern verabreicht wird, die entweder über CYP3A4 metabolisiert werden, wie Atorvastatin und Simvastatin, oder über CYP2C9, wie Fluvastatin. Wenn eine gleichzeitige Behandlung notwendig ist, sollte der Patient hinsichtlich Symptome einer Myopathie und Rhabdomyolyse beobachtet und die Kreatininkinase überwacht werden. HMG-CoA-Reduktasehemmer sollten abgesetzt werden, wenn ein signifikanter Anstieg der Kreatininkinase beobachtet wird bzw. eine Myopathie/Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Losartan: Fluconazole hemmt die Metabolisierung von Losartan zu seinem aktiven Metaboliten (E-31 74), der großteils für den unter der Behandlung mit Losartan auftretenden Angiotensin II-Rezeptorantagonismus verantwortlich ist. Der Blutdruck der Patienten sollte kontinuierlich überwacht werden.

Methadon: Fluconazol kann die Serumkonzentration von Methadon erhöhen. Eine Dosisanpassung von Methadon kann notwendig sein.

**Nicht-steroidale Antirheumatika:** Bei Kombination mit Fluconazol waren die  $C_{max}$  und AUC von Flurbiprofen im Vergleich zur Anwendung von Flurbiprofen allein um 23% bzw. 81% erhöht. Ebenso waren bei gleichzeitiger Verabreichung von Fluconazol und racemischem Ibuprofen (400 mg) die  $C_{max}$  und AUC des pharmakologisch wirksamen Isomers [S-(+)-Ibuprofen] im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von racemischem Ibuprofen um 15% bzw. 82% erhöht.

Obwohl dazu keine spezifischen Untersuchungen vorliegen, erhöht Fluconazol möglicherweise die systemischen Exposition von anderen NSARs, die über CYP 2C9 metabolisiert werden (z.B. Naproxen, Lornoxicam, Meloxicam, Diclofenac). Eine häufige Überwachung hinsichtlich NSAR-bedingter Nebenwirkungen und Toxizität wird empfohlen. Eine Dosisanpassung der NSAR kann notwendig sein.

**Orale Kontrazeptiva:** Zwei pharmakokinetische Studien mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum wurden unter gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol (wiederholt verabreicht) durchgeführt. Bei der Verabreichung von 50 mg Fluconazol pro Tag wurden die Hormonspiegel nicht relevant verändert. Nach der Einnahme von 200 mg Fluconazol pro Tag hingegen erhöhten sich die AUCs von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 40% bzw. 24%. Es ist deshalb unwahrscheinlich, dass Mehrfachgaben von Fluconazol in diesen Dosierungen die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva ungünstig beeinflussen.

**Phenytoin:** Fluconazol hemmt die hepatische Metabolisierung von Phenytoin. Bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin und Fluconazol sollten die Phenytoin-Konzentrationen im Serum überwacht werden, um eine Phenytoin-Toxizität zu vermeiden.

**Prednison:** Es wurde über einen lebertransplantierten, mit Prednison behandelten Patienten berichtet, bei dem es nach Beendigung einer dreimonatigen Behandlung mit Fluconazol zu einer Nebenniereninsuffizienz kam. Das Absetzen von Fluconazol löste vermutlich eine erhöhte CYP3A4-Aktivität aus, die zu einer erhöhten Metabolisierung von Prednison führte. Patienten unter einer Langzeitbehandlung mit Fluconazol und Prednison sollten nach Absetzen von Fluconazol sorgfältig im Hinblick auf eine Nebenniereninsuffizienz überwacht werden.

**Rifabutin:** Fluconazol erhöht die Serumspiegel von Rifabutin, wobei die AUC von Rifabutin um bis zu 80% ansteigt. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Fluconazol und Rifabutin wurde über das Auftreten von Uveitis berichtet. Die Symptome einer Rifabutin-Toxizität müssen bei Kombination beider Arzneimittel beachtet werden.

**Saquinavir:** Durch die Hemmung der hepatischen CYP 3A4-Metabolisierung von Saquinavir sowie des P-Glycoproteins erhöht Fluconazol die AUC von Saquinavir um etwa 50% und die  $C_{max}$  um etwa 55%, während die Clearance von Saquinavir um etwa 50% reduziert wird. Eine Dosisanpassung von Saquinavir kann notwendig sein.

**Sirolimus:** Fluconazol erhöht die Plasmakonzentrationen von Sirolimus vermutlich durch eine Hemmung der CYP3A4-Metabolisierung von Sirolimus sowie des P-Glycoproteins. Die Kombination beider Arzneimittel ist möglich, wenn die Dosis von Sirolimus abhängig von der Wirkung/den gemessenen Konzentrationen angepasst wird.

**Sulfonylharnstoffe:** Bei gesunden Freiwilligen verlängerte Fluconazol die Serum-Halbwertzeit von gleichzeitig verabreichten oralen Sulfonylharnstoffen (z.B. Chlorpropamid, Glibenclamid, Glipizid und Tolbutamid). Eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle und eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes je nach Bedarf wird bei gleichzeitiger Anwendung von Fluconazol empfohlen.



Tacrolimus: Wegen der Hemmung der intestinalen Metabolisierung von Tacrolimus über CYP3A4 kann Fluconazol die Serumkonzentrationen von oral verabreichtem Tacrolimus um das Fünffache erhöhen. Bei intravenöser Verabreichung von Tacrolimus werden keine signifikanten pharmakokinetischen Veränderungen beobachtet. Erhöhte Tacrolimusspiegel wurden mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht. Oral verabreichte Dosen von Tacrolimus sollten abhängig von der Tacrolimuskonzentration reduziert werden.

Theophyllin: In einer plazebokontrollierten Interaktionsstudie kam es nach Verabreichung von 200 mg Fluconazol über 14 Tage zu einer 18%igen Abnahme der mittleren Plasma-Clearance von Theophyllin. Deshalb sollen Patienten, die mit hohen Theophyllin-Dosen behandelt werden oder aus anderen Gründen hinsichtlich Theophyllin-Toxizität besonders gefährdet sind, während der Fluconazol-Therapie sorgfältig überwacht und die Dosierung bei Anzeichen einer Theophyllin-Toxizität entsprechend angepasst werden.

Vinca-Alkaloide: Obwohl keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen, kann Fluconazol möglicherweise durch Hemmung von CYP3A4 die Plasmaspiegel von Vincaalkaloiden (z.B. Vincristin und Vinblastin) erhöhen und zu Neurotoxizität führen.

Vitamin A: Es wurde über einen Patienten berichtet, bei dem es unter einer Kombination von all-trans-Retinsäure (Vitamin-A-Säure) und Fluconazol zu zentralnervösen Nebenwirkungen in Form von Pseudotumor cerebri kam, die nach Beendigung der Fluconazol-Behandlung verschwanden. Die Kombination beider Arzneimittel ist möglich, aber das Auftreten von zentralnervösen Nebenwirkungen sollte beachtet werden.

Zidovudin: Aufgrund einer Abnahme der oralen Zidovudin-Clearance um etwa 45% erhöht Fluconazol die  $C_{max}$  und AUC von Zidovudin um 85% bzw. 75%. Ebenfalls war die Halbwertszeit von Zidovudin nach einer Kombinationstherapie mit Fluconazol um etwa 128% erhöht. Patienten unter dieser Kombinationstherapie müssen daher in Bezug auf Zidovudin-bedingte Nebenwirkungen genau überwacht werden. Eine Dosisreduktion von Zidovudin könnte in Erwägung gezogen werden.

Interaktionsstudien haben gezeigt, dass die Resorption von oral verabreichtem >Präparat< bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrung, Cimetidin, Antazida oder nach einer Ganzkörperbestrahlung im Rahmen einer Knochenmarkstransplantation nicht klinisch relevant gestört wird.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Daten von mehreren hundert schwangeren Frauen, die im ersten Trimester der Schwangerschaft einmal oder mehrmals mit Standarddosen (<200 mg täglich) von Fluconazol behandelt wurden, zeigen keine unerwünschten Wirkungen auf den Fetus.

Bei Kindern, deren Mütter für die Dauer von drei Monaten oder länger mit Fluconazol in hoher Dosierung (400 mg bis 800 mg/Tag) gegen Kokzidioidomykose behandelt wurden, liegen Berichte über multiple, kongenitale Anomalien vor. Ob zwischen diesen Fällen und der Fluconazol-Anwendung ein Zusammenhang besteht, ist unklar.

In Studien an Tieren wurden teratogene Wirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Fluconazol während der Schwangerschaft sollte vermieden werden, außer bei schwerwiegenden oder möglicherweise lebensbedrohlichen Pilzinfektionen, bei denen der erwartete Nutzen größer ist als das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Fluconazol darf bei stillenden Müttern nicht angewendet werden, da in der Muttermilch gleich hohe Konzentrationen wie im Plasma erreicht werden.

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

Beim Lenken eines Kraftfahrzeuges oder Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Krampfanfälle auftreten können.

**4.8 Nebenwirkungen**

Fluconazol ist im Allgemeinen gut verträglich.

Bei einigen Patienten, insbesondere bei solchen, die an schweren Grundkrankheiten, wie AIDS oder Karzinomen leiden, wurden während der Behandlung mit Fluconazol und vergleichbaren Präparaten pathologische Nieren- und Leberwerte sowie hämatologische Störungen (siehe Abschnitt 4.4) beobachtet, deren klinische Bedeutung und Zusammenhang mit der Fluconazol-Behandlung jedoch ungewiss sind.

Die unten angeführten Nebenwirkungen wurden während einer Behandlung mit Fluconazol in folgender Häufigkeit beobachtet:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ),

Häufig ( $\geq 1/100$  und  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  und  $< 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  und  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Organsystem	Nebenwirkungen
Herzerkrankungen	
Selten	Torsade de Pointes, QT-Verlängerung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Selten	Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Krampfanfälle, Schwindel, Parästhesien, Geschmacksveränderungen
Selten	Tremor



Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Häufig	Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich	Dyspepsie, Blähungen, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag
Gelegentlich	Pruritus, Urtikaria, vermehrte Transpiration, Arzneimittelexanthem
Selten	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose, exfoliative Hauterscheinungen, , Angioödem, Gesichtsoedem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hypokaliämie
Selten	Hypertriglycerinämie, Hypercholesterinämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Müdigkeit, Unwohlsein, Asthenie, Fieber
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaxie
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhungen von ALT, AST und alkalischer Phosphatase
Gelegentlich	Cholestase, Gelbsucht, Erhöhung von Bilirubin
Selten	Leberversagen, hepatozelluläre Nekrose, Hepatitis, hepatozelluläre Schädigung

Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit

Kinder:

Bei Kindern waren das Profil und die Häufigkeit von Nebenwirkungen und Laborabweichungen in pädiatrischen klinischen Studien mit jenen bei Erwachsenen vergleichbar.

**4.9 Überdosierung**

Es gab Fälle von Überdosierungen mit Fluconazol, wobei Halluzinationen und paranoiden Verhaltensstörungen berichtet wurden.

Bei Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, gegebenenfalls Magenspülung, angezeigt.

Da Fluconazol überwiegend renal ausgeschieden wird, kann eine forcierte Diurese die Eliminationsrate erhöhen. Eine dreistündige Hämodialyse vermindert die Plasmakonzentrationen um etwa 50%.

\* nur anführen falls zutreffend