

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazole Kabi, 2 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde 50 mL roztworu do infuzji zawiera 100 mg flukonazolu.
Każde 100 mL roztworu do infuzji zawiera 200 mg flukonazolu.
Każde 200 mL roztworu do infuzji zawiera 400 mg flukonazolu.

Każdy mL zawiera 2 mg flukonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mL zawiera 9 mg chlorku sodu (co odpowiada 0,154 mmol sodu) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór bez widocznych cząstek stałych, o pH 4,0 do 8,0 i osmolalności około 308 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fluconazole Kabi jest wskazany w leczeniu zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Fluconazole Kabi jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu:

- kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomykozy (patrz punkt 4.4);
- inwazyjnej kandydozy;
- drożdżakowego zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłego zakażenia śluzówkowo-skinowego;
- przewlekłej zanikowej kandydozy jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej) w przypadku, gdy higiena dentystyczna lub leczenie miejscowe jest niewystarczające.

Fluconazole Kabi jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu:

- nawrotom zapalenia opon mózgowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotów;
- nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zarażonych wirusem HIV z grupy wysokiego ryzyka nawrotów;
- zakażeniom grzybiczym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (takich jak pacjenci z nowotworami krwi otrzymujący chemioterapię lub pacjenci po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (patrz punkt 5.1)).

Fluconazole Kabi jest wskazany do stosowania u noworodków urodzonych o czasie, niemowląt, małych dzieci, dzieci oraz młodzieży w wieku od 0 do 17 lat.

Fluconazole Kabi jest stosowany w leczeniu drożdżakowych zakażeń błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy, kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w profilaktyce zakażeń drożdżakami u pacjentów z obniżoną odpornością. Fluconazole Kabi może

być stosowany jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotów (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu oraz innych badań laboratoryjnych. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować w zależności od rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Jeśli w danym zakażeniu konieczne jest stosowanie wielokrotnych dawek, leczenie należy kontynuować do chwili ustąpienia klinicznych lub mikrobiologicznych objawów czynnego zakażenia. Niedostatecznie długi czas trwania leczenia może być przyczyną nawrotów czynnego zakażenia.

Pacjenci dorośli

| Wskazania | | Dawkowanie | Czas trwania leczenia |
|-------------------------|--|--|--|
| Kryptokokoza | – Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych | Dawka nasycająca: 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 200 mg do 400 mg raz na dobę. | Zazwyczaj co najmniej 6 do 8 tygodni. W przypadku infekcji zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg. |
| | – Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotów | 200 mg raz na dobę | Stosować do odwołania w dawce dobowej 200 mg. |
| Kokcydiodomykoza | | 200 mg do 400 mg raz na dobę | 11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W przypadku niektórych infekcji należy rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę, w szczególności w zapaleniu opon mózgowych. |

| | | | |
|--|--|--|---|
| Inwazyjna kandydoza | | Dawka nasycająca: 800 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 400 mg raz na dobę. | Zazwyczaj zalecany czas trwania leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii. |
| Leczenie kandydozy błon śluzowych | – Kandydoza jamy ustnej | Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 100 mg do 200 mg raz na dobę. | 7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego, leczenie można wydłużyć. |
| | – Kandydoza przełyku | Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 100 mg do 200 mg raz na dobę. | 14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego, leczenie można wydłużyć. |
| | – Występowanie drożdżaków w moczu | 200 mg do 400 mg raz na dobę | 7 do 21 dni. U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego, leczenie można wydłużyć. |
| | – Przewlekła zanikowa kandydoza | 50 mg raz na dobę | 14 dni. |
| | – Przewlekła kandydoza śluzówkowo-skórna | 50 mg do 100 mg raz na dobę | Do 28 dni. U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego oraz w zależności od ciężkości zakażenia, leczenie można wydłużyć. |
| Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV z grupy wysokiego ryzyka nawrotów | – Kandydoza jamy ustnej | 100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień | Nie określono dla pacjentów z przewlekłym osłabieniem układu immunologicznego. |
| | – Kandydoza przełyku | 100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień | Nie określono dla pacjentów z przewlekłym osłabieniem układu immunologicznego. |

| | | | |
|---|--|------------------------------|--|
| Zapobieganie zakażeniom grzybiczym | | 200 mg do 400 mg raz na dobę | Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed oczekiwanym wystąpieniem neutropenii oraz kontynuować przez 7 dni po wyzdrowieniu; po zwiększeniu ilości neutrofilów powyżej 1000 komórek na mm ³ . |
|---|--|------------------------------|--|

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Dawkowanie należy dostosować w zależności od czynności nerek (patrz „*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*”).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku jednorazowego podania nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących dawki wielokrotne, na początku leczenia należy podać dawkę nasycającą od 50 mg do 400 mg, na podstawie zalecanej dawki dobowej dla danego wskazania. Po dawce nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniami) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli:

| Klirens kreatyniny (mL/min) | Procent dawki zalecanej |
|------------------------------------|--------------------------------|
| >50 | 100% |
| ≤50 (bez hemodializ) | 50% |
| Hemodializy | 100% po każdej hemodializie |

Pacjenci hemodializowani powinni otrzymywać 100% zalecanej dawki po każdej hemodializie, w dniach, w których nie wykonuje się dializy, pacjenci powinni otrzymać zmniejszoną dawkę zgodną z klirensiem kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dane dotyczące stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone, dlatego, flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z dysfunkcją wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 400 mg.

Podobnie jak w przypadku zakażeń u pacjentów dorosłych, czas trwania leczenia zależy od klinicznej oraz mykologicznej odpowiedzi pacjenta. Fluconazole Kabi jest podawany w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek - patrz „*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*”. Nie badano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek („*Noworodki urodzone o czasie (0 do 27 dni)*”, które często wykazują niedojrzałość czynnościową nerek - patrz poniżej).

Niemowlęta, małe dzieci oraz dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat)

| Wskazanie | Dawkowanie | Zalecenia |
|---|---|--|
| – Kandydoza błon śluzowych | Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. raz na dobę. | Dawka początkowa może być stosowana w trakcie pierwszego dnia leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi. |
| – Inwazyjna kandydoza – Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych | Dawka: 6 do 12 mg/kg mc. raz na dobę. | W zależności od ciężkości schorzenia. |
| – Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotu | Dawka: 6 mg/kg mc. raz na dobę. | W zależności od ciężkości schorzenia. |
| – Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z obniżoną odpornością | Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. raz na dobę. | W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u pacjentów dorosłych). |

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od wagi oraz stopnia dojrzałości, lekarz przepisujący powinien oszacować, które dawkowanie (dla pacjentów dorosłych czy dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że dzieci mają wyższy klirens flukonazolu niż pacjenci dorośli. Dawki 100, 200 i 400 mg u pacjentów dorosłych odpowiadają dawkom 3, 6 i 12 mg/kg mc. u dzieci w celu osiągnięcia porównywalnego ogólnego wpływu na organizm.

Noworodki urodzone o czasie (0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydalają flukonazol. Istnieje ograniczona ilość danych farmakokinetycznych dotyczących dawkowania u noworodków urodzonych o czasie (patrz punkt 5.2).

| Grupa wiekowa | Dawkowanie | Zalecenia |
|---|---|--|
| Noworodki urodzone o czasie (0 do 14 dni) | To samo dawkowanie w mg/kg mc., jak u niemowląt, małych dzieci oraz dzieci powinno być stosowane co 72 godziny. | Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc. co 72 godziny. |
| Noworodki urodzone o czasie (od 15 do 27 dni) | To samo dawkowanie w mg/kg mc., jak u niemowląt, małych dzieci oraz dzieci powinno być stosowane co 48 godzin. | Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc. co 48 godzin. |

Sposób podawania

Flukonazol można podawać doustnie lub w infuzji dożylniej, droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Infuzję dożylną należy podawać z szybkością nieprzekraczającą 10 mL/minutę. Fluconazole Kabi zawiera 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji. Każde 200 mg (100 mL roztworu do infuzji) zawiera 15 mmol jonów sodowych i chlorkowych. Fluconazole Kabi jest dostępny w postaci rozcieńczonej roztworem chlorku sodu, więc u pacjentów kontrolujących podaż sodu i płynów należy zwrócić uwagę na szybkość podawania roztworu.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na pochodne związków azolowych.

Wyniki badania interakcji dawek wielokrotnych wykazują, że jednoczesne stosowanie terfenadyny u pacjentów otrzymujących flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg lub więcej, jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z innymi produktami leczniczymi, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (CYP) 3A4, takimi jak cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica skóry owłosionej głowy

Badano stosowanie flukonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy u dzieci. Nie wykazano wyższej skuteczności niż gryzeofulwiny, a ogólny odsetek wyzdrowień był niższy niż 20%. Dlatego produktu leczniczego Fluconazole Kabi nie należy stosować w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. płuc i kryptokokoza skóry) są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Głęboka grzybica endemiczna

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu innych postaci grzybicy endemicznej, takich jak parakokcydioidomykoza, sporotrychoza limfatyczno-skronna i histoplazmoza są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Nerki

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fluconazole Kabi u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Niewydolność kory nadnerczy

Ketokonazol znany jest jako czynnik powodujący występowanie niewydolności kory nadnerczy, co może być obserwowane, choć rzadko, także w odniesieniu do flukonazolu.

Niewydolność kory nadnerczy związana z jednoczesnym leczeniem prednizonem, patrz punkt 4.5 „Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze”.

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fluconazole Kabi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie flukonazolu wiązało się rzadko z ciężkim toksycznym uszkodzeniem wątroby, w tym ze skutkiem śmiertelnym, głównie u pacjentów z ciężkimi chorobami podstawowymi. W przypadkach hepatotoksycznego działania flukonazolu nie obserwowano jednoznacznego związku z całkowitą dawką dobową produktu leczniczego, czasem trwania leczenia oraz z płcią ani wiekiem pacjentów. Działanie hepatotoksyczne flukonazolu zwykle przemijało po przerwaniu leczenia.

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia wyników czynności wątroby, należy dokładnie monitorować pacjentów w kierunku cięższego uszkodzenia wątroby.

Należy poinformować pacjentów o możliwych objawach świadczących o poważnym oddziaływaniu na wątrobę (znaczna astenia, anoreksja, utrzymujące się nudności, wymioty i żółtaczka). W takim przypadku należy niezwłocznie przerwać leczenie flukonazolem oraz skontaktować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. Flukonazol powoduje wydłużenie odstępu QT poprzez hamowanie korygującego prądu kanału potasowego (I_{kr}). Wydłużenie odstępu QT powodowane przez inne produkty lecznicze (takie jak amiodaron) może być wzmacniane poprzez hamowanie cytochromu P450 (CYP) 3A4. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka, takimi jak choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących powodować zaburzenia rytmu serca. Pacjenci z hipokaliemią i zaawansowaną niewydolnością serca są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca i zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych wydłużających odstępek QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Halofantryna

Wykazano, że terapeutyczna dawka halofantryny wydłuża odstępek QT oraz jest substratem izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu oraz halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Zgłaszano przypadki polekowej reakcji z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjenci z AIDS są bardziej narażeni na występowanie ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować, w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Nadwrażliwość

Rzadko opisywano przypadki wystąpienia reakcji anafilaktycznej (patrz punkt 4.3).

Cytochrom P450

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4. Ponadto jest również silnym inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów leczonych jednocześnie produktem leczniczym Fluconazole Kabi oraz produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

Należy dokładnie monitorować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Kandydoza

Badania wykazały zwiększoną częstość występowania zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*. Szczepy te są często z natury odporne (np. *C. krusei* i *C. auris*) lub wykazują zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) na flukonazol. W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybiczego, jeśli wcześniejsze leczenie było nieskuteczne. Dlatego zaleca się, aby lekarze przepisujący produkty lecznicze brali pod uwagę częstość występowania oporności na flukonazol u różnych gatunków z rodzaju *Candida*.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 88,5 mg sodu w 25 mL co odpowiada 4,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobowa dawka tego produktu leczniczego odpowiada 71% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu.

Fluconazole Kabi jest uznawany za produkt leczniczy o dużej zawartości sodu. Należy to wziąć pod uwagę, szczególnie gdy pacjent przebywa na diecie o niskiej zawartości soli.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd

Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i cyzaprydu notowano występowanie zaburzeń kardiologicznych, w tym zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. W kontrolowanym badaniu wykazano, że jednoczesne podawanie 200 mg flukonazolu raz na dobę i 20 mg cyzaprydu cztery razy na dobę powodowało istotne zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu oraz wydłużenie odstępu QTc. Jednoczesne stosowanie cyzaprydu i flukonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Terfenadyna

W związku z występowaniem ciężkich zaburzeń rytmu zależnych od skorygowanego odstępu QTc, u pacjentów przyjmujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę, przeprowadzono w tym zakresie badania interakcji. W jednym badaniu dawka 200 mg na dobę flukonazolu nie wpływała na odstęp QTc. W innym badaniu z dawkami flukonazolu 400 mg i 800 mg na dobę wykazano, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę i większej, znacząco zwiększa stężenia w surowicy stosowanej jednocześnie terfenadyny. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawkach 400 mg lub większych z terfenadyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg na dobę.

Astemizol

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększone stężenie astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pimozyd

Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może hamować metabolizm pimozydu. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT oraz rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Chinidyna

Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i chinidyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużony odstęp QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

Halofantryna

Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko wystąpienia

kardiotoksyczności (wydłużony odstęp QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, przy których jednoczesnym stosowaniu należy zachować ostrożność

Amiodaron

Jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem może prowadzić do zwiększenia wydłużenia odstępu QT. Należy zachować ostrożność, jeżeli konieczne jest jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek flukonazolu (800 mg).

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem wiąże się z koniecznością zachowania środków ostrożności oraz modyfikacji dawki

Wpływ innych produktów leczniczych na flukonazol

Ryfampicyna

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu powodowało zmniejszenie wartości AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) flukonazolu o 20%. Należy rozważyć możliwość zwiększenia dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że doustne stosowanie flukonazolu wraz z pokarmem, cymetydyną, produktami leczniczymi zobojętniającymi kwas żołądkowy lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego nie wpływa w istotny klinicznie sposób na wchłanianie flukonazolu.

Hydrochlorotiazyd

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym interakcji, podanie wielokrotnych dawek hydrochlorotiazylu u zdrowych ochotników otrzymujących jednocześnie flukonazol zwiększało stężenie flukonazolu w osoczu o 40%. Efekt ten nie powinien pociągać za sobą zmiany schematu dawkowania flukonazolu u pacjentów stosujących jednocześnie diuretyki.

Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem cytochromu P450 (CYP) izoenzymów 2C9 oraz 3A4. Flukonazol jest również silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych (udokumentowanych) interakcji wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4, stosowanych jednocześnie z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich produktów leczniczych i dokładnie monitorować pacjentów. Hamowanie aktywności enzymów przez flukonazol utrzymuje się przez 4 do 5 dni po odstawieniu flukonazolu, ze względu na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

Abrocetyninib

Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) zwiększał ekspozycję na cząsteczkę aktywną abrocetyninib o 155%. W przypadku jednoczesnego stosowania z flukonazolem należy dostosować dawkę abrocetyninibu zgodnie z zaleceniami dla pacjenta dotyczącymi dawkowania abrocetyninibu.

Alfentanyl

W trakcie jednoczesnego leczenia flukonazolem (400 mg) oraz dożylnym alfentanylem (20 µg/kg mc.) u zdrowych ochotników, wartość AUC₁₀ alfentanylu wzrastała 2-krotnie, prawdopodobnie poprzez inhibicję CYP3A4.

Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylu.

Amitryptylina, nortryptylina

Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Stężenie 5-nortryptyliny i (lub) S-amitryptyliny można oznaczyć na początku leczenia skojarzonego, a następnie po tygodniu. W razie konieczności należy zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny i nortryptyliny.

Amfoterycyna B

Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B u zakażonych myszy z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz antagonizm obu produktów leczniczych w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *Aspergillus fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy ulegał 2-krotnemu wydłużeniu, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U pacjentów przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny lub indanedionu z flukonazolem należy kontrolować czas protrombinowy. Konieczna może być modyfikacja dawki leku przeciwzakrzepowego.

Benzodiazepiny (krótkodziałające) np. midazolam, triazolam

Po podaniu doustnym midazolamu, flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał jego wpływ na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz doustnego midazolamu w dawce 7,5 mg zwiększało wartość AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- oraz 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę podawany jednocześnie z 0,25 mg doustnego triazolamu zwiększał wartość AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin u pacjentów leczonych flukonazolem, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe monitorowanie pacjenta.

Karbamazepina

Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Dostosowanie dawkowania karbamazepiny może być konieczne w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania produktu leczniczego.

Antagoniści kanałów wapniowych

Niektóre produkty lecznicze z grupy wybiórczych antagonistów kanału wapniowego (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina), są metabolizowane przez CYP3A4. Flukonazol może zwiększać ogólnoustrojowe narażenie na działanie antagonistów wapnia. Zaleca się częste kontrolowanie pacjenta pod względem występowania działań niepożądanych.

Celekoksyb

Podczas skojarzonego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg), wartości C_{max} i AUC celekoksybu zwiększają się odpowiednio o 68% i 134%. W przypadku skojarzonego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid

Leczenie skojarzone cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Jeśli produkty lecznicze stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl

Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia wydalanie fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji

oddechowej. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem potencjalnego ryzyka związanego z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawki fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Ryzyko miopatii i rabdomiolizy zwiększa się (zależnie od dawki) podczas jednoczesnego podawania flukonazolu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi z udziałem CYP3A4, takimi jak atorwastatyna i symwastatyna lub metabolizowanymi z udziałem CYP2C9, takimi jak fluwastatyna (zmniejszony metabolizm wątrobowy statyn). Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy miopatii i rabdomiolizy oraz kontrolować aktywność kinazy kreatynowej. Jeśli znacznie zwiększy się aktywność kinazy kreatynowej lub rozpozna się lub podejrzewa miopatię i (lub) rabdomiolizę, należy przerwać stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Może być konieczne stosowanie mniejszych dawek inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania statyn.

Ibrutynib

Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie ibrutynibu w osoczu i mogą zwiększać ryzyko toksyczności. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w trakcie stosowania inhibitora oraz ściśle monitorować stan kliniczny pacjenta.

Iwakaftor (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z tej samej grupy terapeutycznej)

Jednoczesne stosowanie z iwakaftorem, wzmacniającym białko zwane przezbłonowym regulatorem przewodnictwa (CFTR, ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) zwiększa ekspozycję na iwakaftor 3-krotnie i zwiększa ekspozycję na hydroksymetyl-iwakaftor (M1) 1,9-krotnie. Konieczne jest zmniejszenie dawki iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu), zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu).

Olaparyb

Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie olaparybu w osoczu; jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę olaparybu do 200 mg dwa razy na dobę.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus oraz takrolimus)

Cyklosporyna

Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i wartość AUC cyklosporyny. Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc./dobę) obserwowano 1,8-krotny wzrost wartości AUC cyklosporyny. Produkty te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus

Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, flukonazol może powodować zwiększenie stężenia ewerolimusu w osoczu poprzez inhibicję izoenzymu CYP3A4.

Syrolimus

Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Produkty te można stosować jednocześnie, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania produktu leczniczego.

Takrolimus

Flukonazol może nawet 5-krotnie zwiększać stężenie w surowicy takrolimusu podawanego doustnie, z powodu hamowania jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie zaobserwowano znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych po dożylnym podaniu takrolimusu. Zwiększone stężenia takrolimusu były związane z nefrotoksycznością. Dawkowanie podawanego doustnie takrolimusu należy zmniejszyć w zależności od jego stężenia.

Losartan

Flukonazol hamuje metabolizm losartanu do jego czynnego metabolitu (E-31 74), który głównie warunkuje antagonizm w stosunku do receptora angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjenta należy stale kontrolować ciśnienie tętnicze krwi.

Lurazydon

Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, mogą zwiększać stężenie lurazydonu w osoczu. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zmniejszyć dawkę lurazydonu zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania lurazydonu.

Metadon

Flukonazol może zwiększać stężenie metadonu w surowicy. Może być konieczna modyfikacja dawki metadonu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości C_{max} i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu.

Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

Chociaż nie ma specyficznych badań, stwierdzono, że flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne metabolizowane z udziałem CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się częste kontrolowanie, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane oraz objawy toksyczności NLPZ. Konieczna może być modyfikacja dawkowania leków z grupy NLPZ.

Fenytoina

Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje wzrost wartości AUC_{24} fenytoiny o odpowiednio 75% oraz wartości C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy kontrolować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

Prednizon

Zanotowano pojedynczy przypadek leczonego prednizonem pacjenta z przeszczepem wątroby, u którego wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy po zaprzestaniu 3-miesięcznego leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu przypuszczalnie spowodowało nasilenie aktywności CYP3A4, co doprowadziło do zwiększonego metabolizmu prednizonu. U pacjentów długotrwale leczonych flukonazolem należy dokładnie kontrolować, czy po odstawieniu flukonazolu nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy.

Ryfabutyna

Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyiny w surowicy, prowadząc do zwiększenia wartości AUC ryfabutyiny nawet o 80%. Odnotowano zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów jednocześnie otrzymujących ryfabutynę i flukonazol. Podczas leczenia skojarzonego należy brać pod uwagę wystąpienie objawów toksyczności ryfabutyiny.

Sakwinawir

Flukonazol zwiększa wartość AUC sakwinawiru o około 50% i wartość C_{max} o około 55% w wyniku hamowania metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 oraz hamowania P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być bardziej nasilone. Konieczna może być modyfikacja dawkowania sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika

U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas

jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonylomocznika.

Teofilina

W kontrolowanym placebo badaniu interakcji, przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osocznego teofiliny o 18%. Pacjentów, którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

Tofacytynib

W przypadku stosowania tofacytynibu z innymi lekami umiarkowanie hamującymi aktywność CYP3A4 i jednocześnie silnie hamującymi aktywność CYP2C19 (np. z flukonazolem), ekspozycja na tofacytynib jest zwiększona. W związku z powyższym zaleca się zmniejszenie dawki tofacytynibu do 5 mg raz na dobę, w razie podawania obu produktów leczniczych jednocześnie.

Tolwaptan

W przypadku jednoczesnego stosowania tolwaptanu, substratu CYP3A4, z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, ekspozycja na tolwaptan jest istotnie zwiększona (200% AUC; 80% C_{max}), co wiąże się z ryzykiem znacznego zwiększenia możliwości wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie znacznej diurezy, odwodnienia i ostrej niewydolności nerek. W przypadku jednoczesnego stosowania, dawka tolwaptanu powinna zostać zmniejszona zgodnie z zaleceniami zawartymi w jego Charakterystyce Produktu Leczniczego, a pacjent powinien być często monitorowany pod kątem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tolwaptanu.

Alkaloidy barwinka

Mimo braku badań przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać stężenia w osoczu alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie spowodowanej przez hamujące działanie na CYP3A4.

Witamina A

Donoszono o pojedynczym przypadku, w którym u jednego pacjenta otrzymującego leczenie złożone kwasem all-trans-retinowym (kwas witaminy A) i flukonazolem, wystąpiły działania niepożądane ze strony OUN w postaci guzów rzekomych mózgu, które ustępowały po odstawieniu flukonazolu. Powyższe skojarzenie produktów leczniczych może być stosowane, jednak należy brać pod uwagę możliwość występowania działań niepożądanych ze strony OUN.

Worykonazol (inhibitor izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4)

Jednoczesne doustne podawanie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost wartości C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono zmniejszonej dawki oraz częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, które pozwoliłaby wyeliminować powyższy efekt. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem w przypadku, gdy jest on stosowany sekwencyjnie po flukonazolu.

Zydowudyna

Flukonazol zwiększa wartości C_{max} i AUC zydowudyny odpowiednio o 84% i 74%, z powodu zmniejszonego o około 45% klirensu zydowudyny podawanej doustnie. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem okres półtrwania zydowudyny również wydłużał się o około 128%. Należy obserwować pacjentów stosujących oba produkty lecznicze jednocześnie w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z podawaniem zydowudyny. Należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki zydowudyny.

Azytromycyna

W otwartym, randomizowanym, potrójnie krzyżowym badaniu (ang. three way cross-over) z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ doustnej pojedynczej dawki 1200 mg azytromycyny na farmakokinetykę doustnej pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnej klinicznie interakcji farmakokinetycznej pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała wartość AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentkę o zagrożeniu dla płodu.

Po podaniu pojedynczej dawki, a przed zajściem w ciążę, zaleca się co najmniej tygodniowy (odpowiadający 5-6 okresom półtrwania) okres wyplukiwania leku (patrz punkt 5.2).

Podczas dłuższej terapii u kobiet w wieku rozrodczym można rozważyć stosowanie antykoncepcji w okresie leczenia i przez tydzień od przyjęcia ostatniej dawki.

Ciąża

Badanie obserwacyjne świadczą o zwiększonym ryzyku poronienia samoistnego w pierwszym i (lub) drugim trymestrze ciąży u kobiet leczonych flukonazolem w porównaniu z kobietami niestosującymi takiego leczenia lub stosującymi w tym samym okresie leki azolowe miejscowo.

Dane uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce ≤ 150 mg, podawanym w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują zwiększonego ogólnego ryzyka wad rozwojowych płodu. W jednym dużym, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadającego około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi wynoszącymi ≤ 450 mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo i około 4 dodatkowym przypadkiem na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi większymi niż 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 1,29 (95% CI: od 1,05 do 1,58), w przypadku flukonazolu podawanego doustnie w dawce 150 mg i 1,98 (95% CI: od 1,23 do 3,17), w przypadku dawek flukonazolu większych niż 450 mg

Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące malformacji serca związanych ze stosowaniem flukonazolu w okresie ciąży, dostarczają niejednoznacznych wyników. Metaanaliza pięciu badań obserwacyjnych obejmujących kilka tysięcy kobiet w ciąży narażonych na działanie flukonazolu w pierwszym trymestrze wskazuje jednak na 1,8 do 2-krotnego zwiększenie ryzyka malformacji serca w porównaniu z niestosowaniem flukonazolu i (lub) miejscowym stosowaniem leków azolowych.

W opisach przypadków podawano schemat wad wrodzonych u niemowląt, których matki otrzymywały w ciąży – w ramach leczenia kokcydioidomykozy – flukonazol w dużych dawkach (400-800 mg na dobę) przez co najmniej 3 miesiące. Wady wrodzone zaobserwowane u tych niemowląt obejmują krótkogłowie, dysplazję uszu, duże ciemiączko przednie, wygięcie kości udowej oraz zrost ramiennie-promieniowy. Związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem flukonazolu a występowaniem wad wrodzonych jest niepewny.

Flukonazolu w standardowych dawkach ani krótkotrwale nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach i (lub) długotrwale, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenie podobne do stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2). Karmienie piersią można kontynuować po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 150 mg. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki. Należy rozważyć korzyści dla rozwoju i zdrowia dziecka wynikające z karmieniem piersią w stosunku do klinicznej potrzeby podawania produktu leczniczego Fluconazole Kabi oraz wszelkie potencjalne działania niepożądane u karmionego dziecka wynikające ze stosowania produktu leczniczego Fluconazole Kabi lub choroby podstawowej matki.

Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu flukonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania produktu leczniczego Fluconazole Kabi (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia powyższych objawów nie należy prowadzić pojazdów oraz obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów leczonych flukonazolem notowano przypadki wystąpienia reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi oraz wysypka.

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane z następującą częstotliwością ich występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|--|---------------|-----------------------|--|--------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Niedokrwistość | Agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Anafilaksja | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | Zmniejszenie apetytu | Hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, hipokaliemia | |
| Zaburzenia psychiczne | | Senność, bezsenność | | |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy | Drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku | Drżenia | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | Zawroty głowy pochodzenia obwodowego | | |
| Zaburzenia serca | | | Zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4) | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności | Zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4) | Cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczką (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4) | Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4) | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Wysypka (patrz punkt 4.4) | Wysypka polekowa* (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie | Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | Ból mięśni | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | Zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka | | |

* w tym wysypka polekowa o stałej lokalizacji

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży są porównywalne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu. Jednocześnie zgłaszano objawy w postaci omamów i zachowań paranoidalnych.

W razie przedawkowania wskazane jest leczenie objawowe (leczenie podtrzymujące czynności życiowe, płukanie żołądka, jeśli konieczne).

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem, wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji produktu leczniczego. Trzygodzinny cykl hemodializy zmniejsza stężenie produktu leczniczego w osoczu o około 50%.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC01.

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje ze zmniejszeniem stężenia ergosterolu w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybiczą aktywność flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej selektywny względem cytochromów P-450 obecnych w komórkach grzybów niż cytochromów P-450 obecnych w systemach enzymatycznych komórek ssaków.

Flukonazol w dawce 50 mg/dobę, podawany przez 28 dni, nie miał wpływu na stężenia testosteronu u mężczyzn ani sterydów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 mg do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych sterydów ani na odpowiedź hormonalną po stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z antypiryną wskazują, że podanie dawki pojedynczej lub wielokrotnych dawek 50 mg flukonazolu nie wpływa na jej metabolizm.

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze względem najbardziej powszechnych klinicznie szczepów *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* wykazuje zmniejszoną wrażliwość na działanie flukonazolu, natomiast *C. krusei* i *C. auris* są odporne

na flukonazol. Wartości MIC oraz wartość epidemiologicznego punktu odcięcia (ECOFF, ang. epidemiological cut-off value) flukonazolu dla szczepów *C. guilliermondii* są wyższe niż dla szczepów *C. albicans*.

Flukonazol wykazuje również aktywność przeciwgrzybiczną *in vitro* względem *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, jak również względem endemicznych pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach u zwierząt wykazano korelację pomiędzy wartością MIC oraz skutecznością przeciwko grzybicom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida spp.* W badaniach klinicznych, wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy wartością AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy wartością AUC a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku infekcji spowodowanych przez szczepy z wysokim MIC dla flukonazolu.

Mechanizmy oporności

Candida spp. wykształcił szereg mechanizmów oporności względem przeciwgrzybiczych azoli. Szczepy grzybów, które wykształciły jeden lub więcej z tych mechanizmów oporności charakteryzują się wysokim minimalnym stężeniem hamującym (MIC) dla flukonazolu, co ma wpływ na skuteczność *in vivo* oraz skuteczność kliniczną.

U zazwyczaj wrażliwych gatunków z rodzaju *Candida* najczęściej spotykany mechanizm rozwoju oporności dotyczy enzymów docelowych dla azoli, które są odpowiedzialne za biosyntezę ergosterolu. Oporność może być spowodowana mutacją, zwiększonym wytwarzaniem enzymu, mechanizmami aktywnego usuwania leków z komórki (ang. drug efflux) lub rozwojem szlaków kompensacyjnych.

Zgłaszano przypadki nadkażeń wywołanych przez grzyby szczepu *Candida* inne niż *C. albicans*, które wykazują naturalną zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) lub oporność na flukonazol (np. *C. krusei*, *C. auris*). W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innej metody leczenia przeciwgrzybiczego. Mechanizmy oporności nie zostały jednak w pełni poznane u niektórych z natury opornych (*C. krusei*) lub od niedawna pojawiających się (*C. auris*) gatunków z rodzaju *Candida*.

Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy farmakokinetyczno-farmakodynamicznej (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST-AFST (ang. European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing), określił stężenia graniczne dla flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole rational document (2020)-version 3; Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości — Leki przeciwgrzybicze — Tabele interpretacji wartości granicznych minimalnych stężeń hamujących (MIC) — Wersja 10.0, obowiązująca od 4 lutego 2020 r.]. Dane te podzielono na wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu wartości MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze u ludzi. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli.

| Lek przeciwgrzybiczy | Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>[mg/l]) | | | | | | Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ^A (S≤/R>[mg/l]) |
|----------------------|---|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|---|
| | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida dubliniensis</i> | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> | |
| Flukonazol | 2/4 | 2/4 | 0,001*/16 | -- | 2/4 | 2/4 | 2/4 |

S = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu wartości MIC poszczególnych gatunków. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono konkretnych stężeń granicznych.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem leczenia produktem leczniczym.

* = Wszystkie szczepy *C. glabrata* zaliczane są do kategorii „I”. Szczepy *C. glabrata*, dla których wartości MIC są wyższe niż 16 mg/l należy interpretować jako odporne. Kategoria „wrażliwy” ($\leq 0,001$ mg/l) ma na celu zapobiec błędnemu klasyfikowaniu szczepów „I” jako szczepów „S”.

I-wrażliwy, zwiększona ekspozycja: drobnoustrój oznaczany jest jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja”, kiedy istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego, ponieważ ekspozycja na dany produkt leczniczy jest zwiększona, poprzez dostosowanie schematu dawkowania lub zwiększenia jego stężenia w miejscu zakażenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenie w osoczu (i dostępność układowa) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Wchłanianie produktu leczniczego nie jest zaburzone przez jednoczesne spożycie pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo następuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki produktu leczniczego. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki produktu leczniczego. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągnięte jest po 4-5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby) stanowiącej podwójną dawkę dobową umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu już w trakcie 2 doby.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji produktu leczniczego jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami jest małe (11-12%).

Flukonazol dobrze przenika do wszystkich płynów organizmu. Stężenia flukonazolu w ślinie i w płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym osiągają 80% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, dotyczą warstwy rogowej, połączenia naskórkowo-skórnego i gruczołów potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg/dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach leczenia wynosiły 73 $\mu\text{g/g}$, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu leczniczego 5,8 $\mu\text{g/g}$. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 $\mu\text{g/g}$, natomiast w 7 dni po drugiej dawce wynosiło nadal 7,1 $\mu\text{g/g}$.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 $\mu\text{g/g}$ w zdrowych i 1,8 $\mu\text{g/g}$ w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Biotransformacja

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu znakowanej radioaktywnie dawki wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalane jest z moczem w zmienionej formie.

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Flukonazol jest również silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Eliminacja

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Główną drogą wydalania są nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Brak doniesień o metabolitach występujących we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania produktu leczniczego w fazie eliminacji stanowi podstawę do zastosowania pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawania jednej dawki produktu leczniczego na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 mL/min) okres półtrwania wzrasta z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu poprzez dializę otrzewnową. W trakcie 3-godzinnego cyklu hemodializy, około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka podczas laktacji

Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone z udziałem dziesięciu kobiet w okresie laktacji, które tymczasowo lub trwale zaprzestały karmienia piersią, oceniało stężenie flukonazolu w osoczu i mleku matki przez 48 godzin po podaniu pojedynczej dawki 150 mg flukonazolu. Flukonazol został wykryty w mleku matki przy stężeniu średnio około 98% w osoczu matki. Średnie maksymalne stężenie w mleku matki wynosiło 2,61 mg/l 5,2 godziny po podaniu. Szacowana dzienna dawka flukonazolu dla niemowląt z mleka matki (zakładając średnie spożycie mleka wynoszące 150 mL/kg na dobę), w oparciu o średnie maksymalne stężenie w mleku, wynosi 0,39 mg/kg na dobę, co stanowi około 40% zalecanej dawki dla noworodka (<2 tygodnia życia) lub 13% zalecanej dawki dla niemowląt w leczeniu kandydozy błony śluzowej.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (2 badania pojedynczej dawki, 2 badania wielokrotnych dawek, jedno badanie dotyczące wcześniaków). Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci produktu leczniczego w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których podawano produkt leczniczy ze względów humanitarnych przed dopuszczeniem go do obrotu (ang. compassionate use study).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2-8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 $\mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{mL}$, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji w osoczu wahał się od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 mL/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji w osoczu, około 24 godzin, obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. *iv.* obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 mL/kg mc.

Dane dotyczące stosowania flukonazolu u niemowląt są ograniczone do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek pacjentów (12 wcześniaków urodzonych średnio po ok. 28 tygodniach ciąży) w chwili podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9-36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała – 0,9 kg (zakres 0,75-1,1 kg). Badanie ukończyło siedmiu pacjentów, maksymalna łączna dawka flukonazolu obejmowała pięć infuzji dożylnych po 6 mg/kg mc., podawanych co 72 godziny. Średni okres półtrwania (w godzinach) wynosił 74 (zakres 44-185) w dniu 1. i z czasem zmniejszał się do 53 (zakres 30-131) w dniu 7. i 47. (zakres 27-68) w dniu 13. Pole pod krzywą ($\mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{mL}$) wynosiło 271 (zakres 173-385) w dniu 1, wzrastając średnio do 490 (zakres 292-734) w dniu 7. i zmniejszając ponownie do 360 (zakres 167-566) w dniu 13. Objętość dystrybucji (mL/kg) wynosiła 1183 (zakres 1070-1470) w dniu 1 i z czasem wzrastała średnio do 1184 (zakres 510-2130) w dniu 7. i 1328 (zakres 1040-1680) w dniu 13.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie diuretyki. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ po 1,3 godziny od podania dawki. Średnia wartość AUC wyniosła $76,4\pm 20,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{mL}$, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te wartości farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC i C_{max} . Dodatkowo u osób

w podeszłym wieku, w porównaniu do młodych, obserwowano mniejsze wartości klirensu kreatyniny (74 mL/min), odsetka produktu leczniczego wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0-24 godz., 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 mL/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Efekty zaobserwowane w trakcie badań nieklinicznych mają niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ dotyczyły dawek przekraczających ekspozycję u ludzi.

Rakotwórczość

Flukonazol nie wykazywał potencjału rakotwórczego u myszy i szczurów, które otrzymywały przez okres 24 miesięcy doustne dawki 2,5, 5 i 10 mg/kg mc./dobę (około 2-7 razy większa dawka od zalecanej u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątroby.

Mutagenność

Wyniki testów mutagenności flukonazolu z aktywacją metaboliczną lub bez, przeprowadzone z zastosowaniem 4 szczepów bakterii *Salmonella typhimurium* oraz komórek chłoniaka myszy L5178Y, były negatywne. Badania cytogenetyczne *in vivo* (mysie komórki szpiku po doustnym podaniu flukonazolu) i *in vitro* (ludzkie limfocyty narażone na działanie flukonazolu w dawce 1000 µg/mL) nie wykazały mutacji chromosomalnych.

Toksyczność reprodukcyjna

Flukonazol nie wpływał na płodność samców lub samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. dziennie lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc.

Nie stwierdzono działania na płód w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono wzrost częstości występowania odmian anatomicznych (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. W przypadku dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione w przypadku dawki 20 mg/kg mc. doustnie, zaś u niektórych matek w przypadku dawki dożylnej 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków w zakresie tych dawek. Te skutki w okresie porodu pozostają zgodne z zależną od gatunku właściwością zmniejszania stężenia estrogenów, powodowaną przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Sodu wodorotlenek do ustalenia pH

Kwas solny do ustalenia pH

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarty

Butelka LDPE (KabiPac®): 3 lata

Worek poliolefinowy (**freeflex**®): 2 lata

Po otwarciu

Produkt leczniczy należy użyć natychmiast.

Po rozcieńczeniu

Rozcieńczenie nie jest konieczne przed podaniem.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego produktu leczniczego przez 24 godziny w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy użyć natychmiast.

Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Worek poliolefinowy (**freeflex**®)

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

Butelka LDPE (KabiPac®)

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu lub otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do infuzji jest pakowany w butelki LDPE (KabiPac®) lub worki poliolefinowe (**freeflex**®).

Wielkości opakowań

Butelki lub worki zawierające 50 mL (100 mg flukonazolu) w opakowaniu po 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 lub 60 butelek lub worków.

Butelki lub worki zawierające 100 mL (200 mg flukonazolu) w opakowaniu po 1, 10, 20, 25, 30, 40, 50 lub 60 butelek lub worków.

Butelki lub worki zawierające 200 mL (400 mg flukonazolu) w opakowaniu po 1, 10, 20, 25, 30 lub 40 butelek lub worków.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem roztwór należy obejrzeć – należy zastosować tylko przezroczyste roztwory, niezawierające widocznych cząstek stałych. Nie stosować, jeśli butelka lub worek są uszkodzone.

Flukonazol roztwór do infuzji dożylny jest zgodny z poniżej wymienionymi roztworami do infuzji:

- 20% roztwór dekstrozy;
- płyn Ringera;
- płyn Ringera z mleczanami;
- roztwór chlorku potasu w 5% roztworze dekstrozy;
- 4,2% roztwór dwuwęglanu sodu;
- 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu.

Flukonazol może być podawany przez istniejący dostęp dożylny z jednym z wyżej wymienionych płynów. Mimo braku specyficznych niezgodności nie zaleca się mieszania flukonazolu z innymi produktami leczniczymi przed podaniem.

Roztwór do infuzji jest przeznaczony do jednorazowego użycia. Raz użyte butelki, worki i wszelkie niewykorzystane resztki należy usunąć.

Rozcieńczenia należy wykonywać w warunkach aseptycznych. Roztwór należy obejrzeć przed podaniem pod kątem zmiany zabarwienia oraz wytrącenia osadu. Roztwór należy użyć jedynie w przypadku, gdy jest on przezroczysty i wolny od widocznych cząstek stałych.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18251

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.09.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.03.2024 r.

ZATWIERDZONE zgodnie z decyzją
nr PT/H/2243/001/IB/030
z dnia 15.03.2024 r. oraz PT/
H/2243/001/IA/033 z dnia 29.04.2024 r. Dominika Gurba
Starszy Kierownik Działu Rejestracji