

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 1 ml zawiera 2 mg flukonazolu.

Każde 100 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg flukonazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każde 100 ml roztworu do infuzji zawiera 15,4 mmol sodu (patrz punkt 4.4).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml 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, kandydurii oraz przewlekłej kandydozy atroficznej błon śluzowych i skóry;
- przewlekłej kandydozy jamy ustnej (ból jamy ustnej spowodowana protezą) w przypadku, gdy higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające.

Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml 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)).

Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml jest wskazany do stosowania u noworodków urodzonych o czasie, niemowląt, małych dzieci, dzieci oraz młodzieży w wieku od 0 do 17 lat:

- Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml 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. Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml 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 leczenie zakażeń należy odpowiednio dostosować.

Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących prawidłowego stosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować w zależności od rodzaju i 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.

Dorośli

Wskazania		Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Kryptokokoza	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych 	Dawka nasycająca: 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę.	Zazwyczaj co najmniej 6 do 8 tygodni. W przypadku infekcji zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotów 	200 mg na dobę	Stosować do odwołania w dawce dobowej 200 mg.
Kokcydioidomykoza		200 mg do 400 mg	Od 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 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kandydoza jamy ustnej 	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 100 mg do 200 mg 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 na dobę.	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego leczenie można wydłużyć.
	▪ Kandyduria	200 mg do 400 mg na dobę	7 do 21 dni. U pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego leczenie można wydłużyć.
	▪ Przewlekła zanikowa kandydoza	50 mg na dobę	14 dni.
	▪ Przewlekła kandydoza błon śluzowych i skóry	50 mg do 100 mg 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 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 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	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed oczekiwanym wystąpieniem neutropenii oraz kontynuować przez 7 dni po wyzdrowieniu; po zwiększeniu liczby neutrofilii 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

Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml 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)	Przerwa między dawkami i dawka dobową
>50	100%
≤50 (bez dializ)	50%
pacjenci dializowani	100% po każdej dializie

Pacjenci dializowani regularnie powinni otrzymywać 100% zalecanej dawki po każdej dializie; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, pacjenci powinni otrzymać zmniejszoną dawkę, zgodną z klirensem 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 zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży nie należy stosować dawki dobowej większej niż 400 mg.

Podobnie jak w przypadku zakażeń u pacjentów dorosłych, czas trwania leczenia zależy od klinicznej oraz mykologicznej odpowiedzi pacjenta. Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml należy podawać w pojedynczych dawkach dobowych.

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*", które często wykazują pierwotną niedojrzałość czynnościową nerek - patrz poniżej).

Niemowlęta, małe dzieci oraz dzieci (w wieku od 28 dnia życia do 11 roku życia)

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kandydoza błon śluzowych 	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. na dobę.	Dawka początkowa może być stosowana w trakcie pierwszego dnia leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inwazyjna kandydoza ▪ Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych 	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc. na dobę.	W zależności od ciężkości choroby.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotu 	Dawka: 6 mg/kg mc. na dobę.	W zależności od ciężkości choroby.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z obniżoną odpornością 	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. na dobę.	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u pacjentów dorosłych).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 roku życia)

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 przy osiągnięciu porównywalnej ekspozycji układowej.

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)	Powinno być stosowane takie samo dawkowanie w mg/kg mc. co 72 godziny jak u niemowląt, małych dzieci oraz dzieci.	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc. co 72 godziny.
Noworodki urodzone o czasie (od 15 do 27 dni)	Powinno być stosowane takie samo dawkowanie w mg/kg mc. co 48 godzin jak u niemowląt, małych dzieci oraz dzieci.	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc. co 48 godzin.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml można podawać w postaci doustnej lub w postaci 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.

U pacjentów, u których zachodzi potrzeba kontrolowania ilości podawanego sodu i płynów należy zwrócić uwagę na szybkość podawania roztworu.

Wskazówki dotyczące sposobu przygotowywania produktu leczniczego do stosowania znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie terfenadyny jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol w wielu dawkach 400 mg na dobę lub większych, ze względu na wyniki badania interakcji wielokrotnego podania dawki. 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 wyzdowień był niższy niż 20%. Dlatego nie należy stosować flukonazolu w leczeniu grzybicy skóry owłosionej głowy.

Kryptokokoza

Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz zakażeń o innych lokalizacjach (np. płuc i kryptokokozy 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 *parakocydiodomykoza*, *sporotrychoza limfatyczno-skórna* i *histoplazmoza* są ograniczone, przez co brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Nerki i układ moczowy

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml 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 rzadko obserwowane także w odniesieniu do flukonazolu.

Niewydolność kory nadnerczy związana z jednoczesnym leczeniem prednizonem została opisana w punkcie 4.5.

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml 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 oraz skontaktować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Podawanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, jest powiązane z występowaniem wydłużenia odstępu QT w elektrokardiogramie. Podczas badań post-marketingowych zgłaszano bardzo rzadko przypadki wydłużenia odstępu QT i częstoskurczów typu *torsade de pointes* u pacjentów przyjmujących flukonazol. 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.

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

Halofantryna

Wykazano, że terapeutyczna dawka halofantryny wydłuża odstęp QTc 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 skutkujących złuszczeniem naskórka, takich jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. 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 u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego, układowego zakażenia grzybiczego rozwinie się wysypka, 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 silnym inhibitorem CYP2C9 i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Ponadto jest również inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów leczonych jednocześnie produktem

lecniczym Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml oraz produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, metabolizowanymi z udziałem izoenzymów 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 zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*. Szczepy te są często z natury odporne (np. *C. krusei* i *C. Aulis*) lub wykazują zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) na flukonazol. W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innego leczenia przeciwgrzybicznego, 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*.

Reakcje skórne

Zgłaszano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 0,154 mmol sodu w każdym 1 ml. Należy to uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

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 flukonazolu na dobę 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: Flukonazol podawany jednocześnie z astemizolem może spowodować zmniejszenie klirensu astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu w osoczu może powodować wydłużenie odstępu QT, a w rzadkich przypadkach częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Równoczesne podawanie astemizolu i flukonazolu jest przeciwwskazane.

Pimozyd: Chociaż nie przeprowadzono badań *in vitro* lub *in vivo*, jednoczesne stosowanie flukonazolu z pimozydem może powodować zahamowanie metabolizmu pimozydu. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko występujących przypadków

częstoskurcz typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i pimozydu jest przeciwwskazane.

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 (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*) i w rezultacie doprowadzić do nagłej śmierci sercowej. Jednoczesne podawanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest niezalecane

Halofantryna: Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko wystąpienia kardi toksyczności (wydłużony odstęp QT, *torsade de pointes*) oraz ryzyko nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Amiodaron: Jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem może spowodować wydłużenie odstępu QT. Dlatego w przypadku stosowania tych dwóch leków należy zachować ostrożność, szczególnie w przypadku podawania wysokich 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 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 hydrochlorotiazynu 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 silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 i umiarkowanie silnym inhibitorem CYP3A4. Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz zaobserwowanych/udokumentowanych interakcji wymienionych poniżej, podczas stosowania razem z flukonazolem istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych leków metabolizowanych przez CYP2C9 oraz CYP3A4. 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).

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 hamowanie CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylu.

Amitryptylina i 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 przeciwgrzybicze 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 *A. fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe: Po wprowadzeniu leku na rynek, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, u pacjentów otrzymujących flukonazol razem z warfaryną obserwowano krwawienia (siniaki, krwawienie z dziąseł, krwawienie z przewodu pokarmowego, krew w moczu oraz smoliste stolce) w powiązaniu z wydłużeniem czasu protrombinowego. Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy ulegał dwukrotnemu 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 (krótko działające), np. midazolam, triazolam: Po doustnym podaniu 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: Notowano zwiększenie stężenia karbamazepiny w surowicy o 30% podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i karbamazepiny z powodu działania hamującego na metabolizm karbamazepiny. Istnieje ryzyko wystąpienia zatrucia karbamazepiną. Może zachodzić konieczność indywidualnego dostosowania dawki karbamazepiny na podstawie oznaczeń jej stężenia i działania.

Antagoniści kanałów wapniowych: Niektóre produkty lecznicze z grupy 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 jednoczesnej terapii flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) wartości stężenia maksymalnego w osoczu i AUC wzrosły odpowiednio o 68% i 134%. U pacjentów leczonych flukonazolem, może zaistnieć konieczność zmniejszenia 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 w stopniu znacznym 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 konieczne dostosowanie dawki fentanylu.

Inhibitory reduktazy HMG CoA: Ryzyko miopatii zwiększa się podczas jednoczesnego podawania azolowych leków przeciwgrzybiczych i inhibitorów reduktazy HMG CoA, metabolizowanych przez CYP3A4, takich jak atorwastatyna i symwastatyna lub przez CYP2C9, takich jak fluwastatyna. W przypadku konieczności równoczesnego stosowania, ze względu na zwiększone ryzyko miopatii i rozpadu mięśni (rabdomioliza), należy zwrócić uwagę na objawy miopatii i rozpadu mięśni (ból mięśni, utratę siły, osłabienie) oraz na wartości kinazy kreatynowej (CK). Należy niezwłocznie odstawić inhibitory reduktazy HMG CoA w przypadku wyraźnego zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej lub rozpoznania lub podejrzenia miopatii lub rozpadu mięśni.

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

Cyklosporyna: Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i 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. Ta kombinacja może być stosowana przez obniżenie dawki cyklosporyny, w zależności od jej stężenia.

Ewerolimus: Pomimo braku badań *in vivo* i *in vitro*, flukonazol może zwiększać stężenie ewerolimusu poprzez hamowanie CYP3A4.

Syrolimus: Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu najprawdopodobniej na skutek hamowania metabolizmu syrolimusu przez CYP3A4 i P-glikoproteinę. Kombinacja tych leków może być stosowana po indywidualnym dostosowaniu dawki syrolimusu uzależnionym od wyników pomiarów i działania.

Takrolimus: Flukonazol może nawet pięciokrotnie 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.

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: C_{max} i AUC flurbiprofenu wzrosły odpowiednio o 23% i 81% podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu w porównaniu do podawania samego flurbiprofenu. Podobnie, C_{max} i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] wzrosły o odpowiednio 15% i 82% po podawaniu flukonazolu jednocześnie z racemicznym ibuprofenem (400 mg) w porównaniu do podawania jedynie racemicznego ibuprofenu.

Chociaż nie przeprowadzono w tym przypadku dokładniejszych badań, flukonazol może zwiększać ekspozycję układową na inne NLPZ, które są metabolizowane przez CYP2C9 (np. naproksen,

lornoksydam, meloksydam, diklofenak). Zalecane jest częste monitorowanie zdarzeń niepożądanych i toksyczności powiązanych z NLPZ. Może być konieczne dostosowanie dawki NLPZ.

Fenytoina: Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje wzrost wartości AUC₂₄ 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 trzymiesięcznego 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 ryfabutyny w surowicy, prowadząc do zwiększenia wartości AUC ryfabutyny 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 ryfabutyny.

Sakwinawir: Flukonazol zwiększa AUC sakwinawiru o około 50%, zaś C_{max} o około 55% ze względu na hamowanie metabolizmu wątrobowego sakwinawiru przez CYP3A4 i hamowanie P-glikoproteiny. Interakcje z sakwinawirem i rytonawirem nie były badane i mogą być wyraźniejsze. Może być konieczne dostosowanie dawki sakwinawiru.

Pochodne sulfonilomocznika: Flukonazol przedłużył okres półtrwania w surowicy podawanych jednocześnie doustnie pochodnych sulfonilomocznika (np. chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu, tolbutamidu) u zdrowych ochotników. Zaleca się częste monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika podczas jednoczesnego stosowania.

Teofilina: W kontrolowanym placebo badaniu interakcji, przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego 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 dostosować.

Alkaloidy barwinka: Chociaż nie było prowadzonych w tym kierunku badań, flukonazol może zwiększać stężenie alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, która występuje prawdopodobnie ze względu na hamujący wpływ na CYP3A4.

Witamina A: Na podstawie analizy doniesienia dotyczącego jednego pacjenta otrzymującego leczenie skojarzone kwasem całkowicie trans-retinowym (ATRA, forma kwasowa witaminy A) i flukonazolem, donoszono o pojawieniu się działań niepożądanych związanych z OUN w postaci rzekomego guza mózgu, które ustąpiły po przerwaniu leczenia flukonazolem. Połączenie to może być stosowane, ale należy pamiętać o możliwości występowania działań niepożądanych związanych z 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 worykonazolu odpowiednio 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 po podaniu 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 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.

Iwakaftor

Jednoczesne podawanie z iwakaftorem, substancją wzmacniającą działanie białka CFTR (błonowego regulatora przewodnictwa), zwiększyło 3-krotnie ekspozycję na iwakaftor oraz 1,9-krotnie na hydroksymetyloiwakaftor (M1). U pacjentów przyjmujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol i erytromycyna, zalecane jest zmniejszenie dawki iwakaftoru do 150 mg raz na dobę.

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 wypłukiwania 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

Badania 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 pochodzące od kilku tysięcy ciężarnych kobiet, którym w pierwszym trymestrze ciąży podawano flukonazol w łącznej dawce ≤ 150 mg, nie wskazują na zwiększenie ogólnego ryzyka wad rozwojowych u płodu. W jednym zakrojonym na szeroką skalę obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze powiązane z niewielkim zwiększonym ryzykiem wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, co odpowiadało mniej więcej jednemu dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych skumulowanymi dawkami wynoszącymi ≤ 450 mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo oraz

mniej więcej czterem dodatkowym przypadkom na 1000 kobiet leczonych skumulowanymi dawkami powyżej 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wynosiło 1,29 (95% CI 1,05–1,58) dla 150 mg flukonazolu podawanego doustnie oraz 1,98 (95% CI 1,23–3,17) dla dawek flukonazolu przekraczających 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-krotnezwiększenie 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 kokcydiodomykozy – flukonazol w dużych dawkach (400-800 mg na dobę) przez co najmniej 3 miesiące. Wady wrodzone zaobserwowane u tych niemowląt obejmują krótkogłowie, dysplazje 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 i w ramach krótkiego leczenia nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Flukonazolu w dużych dawkach, zwłaszcza w długich schematach leczenia, nie należy stosować w okresie ciąży, z wyjątkiem zakażeń zagrażających życiu.

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego osiągając stężenia mniejsze niż w osoczu. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

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 produktu leczniczego Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

Należy poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek (patrz punkt 4.8) podczas otrzymywania flukonazolu. W przypadku wystąpienia powyższych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

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

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

Podczas stosowania produktu leczniczego Flukonazol roztwór do infuzji 2 mg/ml obserwowano i zgłaszano następujące działania niepożądane z następującą częstością 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	Niezbyst 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		
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 poziomu aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia 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 naczyń i obrzęk twarzy, łysienie	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
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 z objawami w postaci omamów i zachowań paranoidalnych.

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

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem. Diureza wymuszona prawdopodobnie zwiększa tempo eliminacji. Trzygodzinna hemodializa zmniejsza stężenie flukonazolu 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 triazolowych leków przeciwgrzybiczych. Jego działanie polega w głównej mierze 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 wobec cytochromów P-450 obecnych w komórkach grzybów niż wobec 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 steroidów u kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 mg do 400 mg/dobę nie ma klinicznie istotnego wpływu na stężenie endogennych steroidów 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. Aulis* są odporne na flukonazol.

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

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniach na zwierzętach 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.

Zgłaszano przypadki nadkażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*, które często wykazują naturalną zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) lub oporność na flukonazol (np. *C. krusi*, *C. Aulis*) przeciwgrzybicznego. W takich zakażeniach może być konieczne zastosowanie innej metody leczenia przeciwgrzybicznego.

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), określono stężenia graniczne dla flukonazolu dla szczepów *Candida* (EUCAST Fluconazole rational document (wersja 8.0, 2015-11-16). 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/lj)						Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem ^A S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	
Flukonazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	IE	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.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że szczep jest istotnym celem leczenia produktem leczniczym.

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. 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 pierwszej doby) stanowiącej podwójną dawkę dobową umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu już w trakcie drugiej 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 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu leczniczego 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych i 1,8 µg/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 wydalone jest z moczem w zmienionej formie. Flukonazol jest selektywnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Eliminacja

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Flukonazol jest wydalany głównie przez nerki: około 80% podanej dawki pojawia się w moczu w postaci niezmienionego produktu leczniczego. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Brak doniesień o metabolitach występujących we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania w osoczu 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 wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu poprzez dializę otrzewnową. W trakcie trzygodzinnego cyklu hemodializy około 50% flukonazolu ulega eliminacji z krwi.

Farmakokinetyka u dzieci

Parametry farmakokinetyczne oceniano u 113 dzieci w 5 badaniach: 2 badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, 2 badaniach z zastosowaniem wielu dawek i w jednym badaniu przeprowadzonym u wcześniaków. Dane z jednego badania nie nadają się do interpretacji z powodu zmiany sposobu wytwarzania produktu leczniczego w trakcie trwania badania. Dodatkowe dane są dostępne z badania, w którym flukonazol stosowano zgodnie z procedurą „compassionate use”.

Po podaniu flukonazolu w dawce 2-8 mg/kg mc. dzieciom w wieku od 9 miesiąca do 15 roku stwierdzono AUC około 38 µg·godz/ml na każdy 1 mg/kg mc. dawki leku. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wahał się w granicach 15 do 18 godzin, a objętość dystrybucji wynosiła około 880 ml/kg po podaniu wielu dawek leku. Dłuższy okres półtrwania w fazie eliminacji flukonazolu z osocza, wynoszący około 24 godzin, stwierdzono po podaniu pojedynczej dawki. Jest to porównywalne z okresem półtrwania w fazie eliminacji flukonazolu z osocza po podaniu pojedynczej dożyłnej dawki 3 mg/kg mc. dzieciom w wieku od 11 dnia do 11 miesiąca życia. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg.

Doświadczenie ze stosowaniem flukonazolu u noworodków jest ograniczone do badań farmakokinetycznych u wcześniaków. Średni wiek w momencie podania pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9-36 godzin), a średnia urodzeniowa masa ciała 0,9 kg (zakres 0,75-1,10 kg) u 12 wcześniaków urodzonych około 28 tygodnia ciąży. Siedmioro pacjentów ukończyło badanie zgodnie z planem; maksymalnie podano pięć dożylnych infuzji flukonazolu w dawce 6 mg/kg mc. co 72 godziny. Średni okres półtrwania (w godzinach) wynosił 74 (zakres 44–185) w pierwszym dniu i zmniejszał się wraz z upływem czasu do średnio 53 (zakres 30–131) w 7 dniu i 47 (zakres 27–68) w 13 dniu. Pole powierzchni pod krzywą (µg·h/ml) wynosiło 217 (zakres 173–385) w dniu pierwszym i rosło przy średniej 490 (zakres 290–34) w dniu 7., a następnie zmniejszało się do średnio 360 (zakres 167–566) w 13. dniu. Objętość dystrybucji wynosiła 1183 (zakres 1070–1470) w 1. dniu i rosła wraz z upływem czasu do średnio 1184 (zakres 510–2130) w 7. dniu i 1328 (zakres 1040–1680) w 13. dniu.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 pacjentów 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 $\mu\text{g/ml}$ po 1,3 godziny od podania dawki. Średnia wartość AUC wyniosła $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 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 niezmiennionej (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

Wpływ zaobserwowany w trakcie badań nieklinicznych ma niewielkie znaczenie dla zastosowania klinicznego, ponieważ wystąpił po dawkach, po których narażenie jest znacząco wyższe niż występujące u ludzi.

Rakotwórczość

Nie wykazano działania rakotwórczego flukonazolu u myszy i szczurów, które otrzymywały lek doustnie przez 24 miesiące w dawkach 2,5, 5 lub 10 mg/kg mc. na dobę (około 2-7-krotnie większa dawka od zalecanej u ludzi). U samców szczura otrzymujących dawki 5 i 10 mg/kg mc./dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

Działanie mutagenne

Flukonazol, z metaboliczną aktywacją lub bez, nie wykazywał działania mutagennego w badaniach na czterech szczepach *Salmonella typhimurium* oraz w układzie mysiego chłoniaka L5178Y. Badanie cytogenetyczne przeprowadzone *in vivo* (mysie komórki szpiku kostnego po doustnym podawaniu flukonazolu) oraz *in vitro* (ludzkie limfocyty poddane działaniu flukonazolu w stężeniu 1000 $\mu\text{g/ml}$) nie wykazały mutacji chromosomalnych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol podawany doustnie w dawkach dobowych 5, 10 lub 20 mg/kg mc. albo pozajelitowo w dawkach 5, 25 lub 75 mg/kg mc. nie wpływał na płodność samców ani samic szczura.

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 zmian 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.

Po dawce doustnej 20 mg/kg mc. obserwowano nieznaczne opóźnienie porodu, zaś po dawkach dożylnych 20 mg/kg mc. i 40 mg/kg mc. obserwowano dystocję i wydłużenie porodu u kilku samic. Zaburzenia porodu znalazły odzwierciedlenie w niewielkim zwiększeniu liczby martwych porodów i spadku przeżywalności noworodków podczas stosowania dawek na tym poziomie. Wpływ flukonazolu na poród u szczurów jest zgodny z działaniem dużych dawek flukonazolu, polegającym na specyficznym dla gatunku obniżaniu stężenia estrogenów. Takich zmian hormonalnych nie obserwowano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

3 lata

Produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego użytku. Po otwarciu niez użyty roztwór do infuzji należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.

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, chyba że rozcieńczanie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczysta, szklana fiołka, zamknięta korkiem z gumy butylowej, zabezpieczona aluminiowym kapslem i plastikową nakładką typu flip-off.

Wielkość opakowania: 100 ml x 1

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór flukonazolu do infuzji dożylnych jest zgodny z wymienionymi poniżej roztworami do infuzji:

- a) 5% i 20% roztwór D-glukozy
- b) płyn Ringera
- c) mleczan Ringera
- d) roztwór chlorku potasu w roztworze glukozy
- e) 4,2% oraz 5% roztwór wodorowęglanu sodu
- f) Aminosyn 3,5%
- g) 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu
- h) Dialaflex (roztwór do dializy otrzewnowej 6,36%)

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.

Rozcieńczenie należy wykonać w warunkach aseptycznych. Roztwór należy przed podaniem obejrzeć pod kątem zmiany zabarwienia oraz obecności 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

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542 CE Utrecht
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14308

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.01.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.09.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

styczeń 2024