

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazole B. Braun 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 roztworu zawiera	2 mg flukonazolu
---------------------------	------------------

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera także	0,15 mmol (3,5 mg) sodu
---------------------------------	-------------------------

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny

pH: 4,8 – 8,0

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Fluconazole B. Braun jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

#### Produkt Fluconazole B. Braun jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu:

- kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4),
- kokcydiomykozy (patrz punkt 4.4),
- kandydoza inwazyjna,
- kandydozy błon śluzowych (w tym kandydozy jamy ustnej i gardła, kandydozy przełyku, kandyduri i przewlekłej kandydozy skóry i błon śluzowych),
- przewlekłej kandydozy zanikowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej spowodowane przez protezy dentystyczne), jeżeli utrzymywanie higieny jamy ustnej przy użyciu środków miejscowych jest niewystarczające.

#### Produkt Fluconazole B. Braun jest wskazany do stosowania u dorosłych w profilaktyce:

- nawrotu kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z dużym ryzykiem nawrotu,
- nawrotu kandydozy jamy ustnej i gardła lub kandydozy przełyku u pacjentów z zakażeniem HIV i z dużym ryzykiem nawrotu,
- kandydoz u pacjentów z długotrwałą neutropenią (takich jak pacjenci z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczeni chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1)).

Produkt Fluconazole B. Braun jest wskazany do stosowania u noworodków urodzonych o czasie, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat.

Produkt Fluconazole B. Braun stosuje się w leczeniu kandydozy błon śluzowych (jamy ustnej i gardła), inwazyjnej kandydozy, kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i w profilaktyce kandydoz u pacjentów z upośledzeniem odporności. Produkt Fluconazole B. Braun może być stosowany w leczeniu podtrzymującym jako profilaktyka kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu (patrz punkt 4.4).

Leczenie można wdrożyć przed otrzymaniem wyników posiewu i innych badań laboratoryjnych, jednakże gdy wyniki takie będą dostępne należy odpowiednio zmodyfikować leczenie zakażenia.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania środków przeciwwgrzybiczych.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Dawka powinna być dostosowana do charakteru oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Leczenie zakażenia wymagające podawania wielu dawek powinno być kontynuowane do momentu ustąpienia czynnego zakażenia grzybiczego, potwierdzonego przez parametry kliniczne lub wyniki badań laboratoryjnych. Zbyt krótki okres leczenia może doprowadzić do nawrotu czynnego zakażenia.

<b>Dorośli: Wskazania</b>		<b>Dawkowanie</b>	<b>Czas trwania leczenia</b>
<b>Kryptokokoza</b>	Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych	Dawka nasycająca: 400 mg w Dniu 1 Kolejna dawka: 200 mg do 400 mg raz na dobę	Zwykle przynajmniej 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg
	Leczenie podtrzymujące jako profilaktyka nawrotu kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z dużym ryzykiem nawrotu,	200 mg raz na dobę	200 mg na dobę przez nieokreślony czas.
<b>Kokcydiomykoza</b>		200 mg do 400 mg raz na dobę	11 miesięcy do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W przypadku niektórych zakażeń, a zwłaszcza zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych, można rozważyć dawkę 800 mg na dobę.
<b>Kandydoza inwazyjna</b>		Dawka nasycająca: 800 mg w Dniu 1 Kolejna dawka: 400 mg raz na dobę	Generalnie zalecany czas leczenia kandydemii wynosi 2 tygodnie od pierwszego ujemnego wyniku posiewu krwi i ustąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów przypisywanych kandydemii.
<b>Leczenie kandydozy błon śluzowych</b>	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w Dniu 1 Kolejna dawka: 100 mg do 200 mg raz na dobę	7 do 21 dni (do osiągnięcia remisji kandydozy jamy ustnej i gardła). U pacjentów z poważnym upośledzeniem odporności można stosować leczenie przez dłuższy okres.
	Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w Dniu 1 Kolejna dawka: 100 mg do 200 mg raz na dobę	14 do 30 dni (do osiągnięcia remisji kandydozy przełyku). U pacjentów z poważnym upośledzeniem odporności można stosować leczenie przez dłuższy okres.
	Kandyduria	200 mg do 400 mg raz na dobę	7 do 21 dni. U pacjentów z poważnym upośledzeniem

			odporności można stosować leczenie przez dłuższy okres.
	Przewlekła kandydoza zanikowa	50 mg na dobę	14 dni
	Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych	50 mg do 100 mg raz na dobę	Do 28 dni. Dłuższy okres w zależności od zarówno ciężkości zakażenia, jak i zasadniczego upośledzenie odporności i zakażenia.
<b>Profilaktyka nawrotu kandydozy błon śluzowych u pacjentów z zakażeniem HIV i z dużym ryzykiem nawrotu,</b>	Kandydoza jamy ustnej i gardła	100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg na dobę lub 200 mg 3 razy w tygodniu	U pacjentów z przewlekłym upośledzeniem odporności przez nieokreślony okres
	Kandydoza przełyku	100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg 3 razy w tygodniu	U pacjentów z przewlekłym upośledzeniem odporności przez nieokreślony okres
<b>Profilaktyka kandydozy u pacjentów z długotrwałą neutropenią</b>		200 mg do 400 mg raz na dobę	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po ustąpieniu neutropenii, gdy liczba neutrofilów wzrośnie powyżej 1000/mm <sup>3</sup> .

## Specjalne populacje

### *Osoby w podeszłym wieku*

Dawkowanie powinno być zmodyfikowane w zależności od czynności nerek (patrz „Upośledzenie czynności nerek”).

### *Upośledzenie czynności nerek*

Produkt Fluconazole B. Braun jest wydalany głównie z moczem w postaci niezmienionej substancji czynnej. Nie ma konieczności modyfikacji leczenia przy podawaniu jednej dawki. U pacjentów (także dzieci) z upośledzeniem czynności nerek, którzy będą otrzymywali flukonazol podawany wielokrotnie, należy zastosować dawkę początkową od 50 mg do 400 mg w zależności od dawki dobowej zalecanej dla danego wskazania. Po podaniu tej początkowej dawki nasycającej, dawka dobowa (w zależności od wskazania) powinna być dobrana w oparciu o poniższą tabelę:

<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Procent zalecanej dawki</b>
> 50	100%
≤ 50 (bez dializy)	50%
Hemodializy	100% po każdej dializie

Pacjenci hemodializowani powinni otrzymywać 100% zalecanej dawki po każdej dializie; w dniach bez dializy pacjenci powinni otrzymywać dawkę zmniejszoną w zależności od klirensu kreatyniny.

### *Upośledzenie czynności wątroby*

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczących pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby, w związku z czym u pacjentów z dysfunkcją wątroby flukonazol należy stosować z ostrożnością (patrz punkty 4.4 i 4.8).

### *Dzieci i młodzież*

U dzieci i młodzieży nie należy przekraczać maksymalnej dawki 400 mg na dobę.

Tak jak w przypadku podobnych zakażeń u dorosłych, czas leczenia zależy od reakcji klinicznej i reakcji patogenu odpowiedzialnego za zakażenie. Produkt Fluconazole B. Braun podawany jest w pojedynczej dawce dobowej.

W przypadku pacjentów pediatrycznych z upośledzeniem czynności nerek należy odnieść się do dawkowania opisanego w punkcie „Upośledzenie czynności nerek”. Nie badano farmakokinetyki flukonazolu w populacji pacjentów pediatrycznych z niewydolnością czynności nerek (dawkowanie u noworodków urodzonych o czasie, u których często występuje pierwotna niedojrzałość czynnościowa nerek, opisane jest poniżej).

### *Niemowlęta i dzieci (w wieku od 28 dni do 11 lat):*

<b>Wskazanie</b>	<b>Dawkowanie</b>	<b>Zalecenia</b>
- Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa 6 mg/kg Kolejna dawka: 3 mg/kg raz na dobę	W pierwszym dniu można podać dawkę początkową, aby szybciej osiągnąć stężenie stanu stacjonarnego
- Kandydoza inwazyjna - Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych:	Dawka: 6 do 12 mg/kg raz na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Leczenie podtrzymujące jako profilaktyka nawrotu kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu,	Dawka: 6 mg/kg raz na dobę	W zależności od ciężkości choroby
- Profilaktyka zakażeń	Dawka: 3 do 12 mg/kg raz na	W zależności od stopnia i czasu

Candida u pacjentów z upośledzeniem odporności	dobę	trwania wywołanej neutropenii (patrz Dawkowanie u dorosłych)
--	------	--

*Młodzież (od 12 do 17 lat):*

Lekarz powinien ocenić, który schemat dawkowania (dla dzieci czy dla dorosłych) byłby odpowiedni, biorąc pod uwagę masę ciała i stopień dojrzałości płciowej. Dane kliniczne wskazują, że dzieci mają większy klirens flukonazolu niż obserwowany u dorosłych. Dawka 100, 200 i 400 mg u dorosłych odpowiada dawce, odpowiednio, 3, 6 i 12 mg/kg u dzieci, zapewniając porównywalną ekspozycję ogólnoustrojową.

*Noworodki urodzone o czasie (0 do 27 dni):*

Noworodki wydalają flukonazol powoli.

Dostępne są nieliczne dane farmakokinetyczne popierające ten schemat dawkowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

Grupa wiekowa	Dawkowanie	Zalecenia
Noworodki urodzone o czasie (0 do 14 dni)	Taka sama dawka w mg/kg, jak dla niemowląt i starszych dzieci powinna być podawana co 72 godziny	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg co 72 godziny
Noworodki urodzone o czasie (15 do 27 dni)	Taka sama dawka w mg/kg, jak dla niemowląt i starszych dzieci powinna być podawana co 48 godzin	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg co 48 godzin

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Fluconazole może być zwykle podawany doustnie lub w postaci infuzji dożylniej; droga podawania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W razie zmiany drogi podawania z doustnej na dożylną lub na odwrót nie ma konieczności zmiany dawki dobowej. Lekarz powinien przepisać najbardziej odpowiednią postać farmaceutyczną i moc w zależności od wieku, masy ciała i dawki.

Infuzje dożylnie powinny być podawane z szybkością nieprzekraczającą 10 ml/minutę. Produkt Fluconazole B. Braun w postaci roztworu do infuzji zawiera chlorek sodu w stężeniu 9 mg/ml (0,9%); na każde 200 mg flukonazolu (butelka 100 ml) przypada po 15 mmol jonów Na<sup>+</sup> i Cl<sup>-</sup>. Ponieważ produkt Fluconazole B. Braun jest dostępny w postaci rozcieńczonej w roztworze chlorku sodu, u pacjentów wymagających ograniczenia podaży sodu lub płynów należy zwrócić uwagę na szybkość podawania infuzji.

Instrukcja dotycząca obchodzenia się z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne azolowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wyniki badań interakcji przy podaniu wielokrotnym wskazują, że przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym produkt Fluconazole B. Braun w wielu dawkach osiagających 400 mg na dobę lub więcej. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie pacjentom przyjmującym flukonazol produktów leczniczych, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (CYP3) A4, takich jak cisapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna i erytromycyna (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica owłosionej skóry głowy

Badano stosowanie flukonazolu w leczeniu grzybicy owłosionej skóry głowy u dzieci. Wykazano brak jego przewagi nad gryzeofulwiną i ogólny wskaźnik powodzenia poniżej 20%. W związku z tym

produkt Fluconazole B. Braun nie powinien być stosowany w leczeniu grzybicy owłosionej skóry głowy.

#### Kryptokokoza

Dowody na skuteczność flukonazolu w leczeniu kryptokokozy obejmującej inne obszary (np. kryptokokozy płuc czy skóry) są ograniczone, co uniemożliwia opracowanie zaleceń co do dawkowania.

#### Głębokie grzybice endemiczne

Dowody na skuteczność flukonazolu w leczeniu innych postaci endemicznych grzybic, takich jak parakokcydiodomikoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna czy histoplazmoza są ograniczone, co uniemożliwia opracowanie swoistych zaleceń co do dawkowania.

#### Układ moczowy

Produkt Fluconazole B. Braun należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### Niewydolność kory nadnerczy

Wiadomo, że ketokonazol może powodować niewydolność kory nadnerczy. Takie działanie, chociaż rzadko obserwowane, może również odnosić się do flukonazolu. Niewydolność kory nadnerczy spowodowana jednoczesnym przyjmowaniem prednizonu opisano w punkcie 4.5, „Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze”.

#### Wątroba i drogi żółciowe

Flukonazol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Flukonazol związany był z rzadkimi przypadkami poważnej hepatotoksyczności, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu, głównie u pacjentów z poważnymi chorobami zasadniczymi. W przypadkach hepatotoksyczności związanej z flukonazolem nie zaobserwowano wyraźnych związków z całkowitą dawką dobową, czasem trwania leczenia czy wiekiem lub płcią pacjenta. Hepatotoksyczność związana z flukonazolem jest zwykle odwracalna po zakończeniu leczenia.

Pacjenci z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby podczas leczenia flukonazolem muszą być dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia poważniejszego uszkodzenia wątroby. Należy pouczyć pacjentów o objawach wskazujących na poważne działanie na wątrobę (znacząca astenia, jadłowstręt, uporczywe nudności, wymioty i żółtaczkę). Leczenie flukonazolem powinno być natychmiast przerwane, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

#### Układ krążenia

Niektóre leki azolowe, włącznie z flukonazolem, związane są z wydłużeniem odstępu QT w badaniu EKG. Flukonazol powoduje wydłużenie odcinka QT poprzez inhibicję dokomórkowych, prostowniczych kanałów potasowych ( $I_{kr}$ , ang. Rectifier Potassium Channel). Wydłużenie odcinka QT spowodowane przez inne produkty lecznicze (takie jak amiodaron) może zostać wzmocnione poprzez hamowanie cytochromu P450 (CYP) 3A4. W okresie obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów przyjmujących flukonazol wystąpiły bardzo rzadkie przypadki wydłużenia QT i zaburzenia torsades de pointes. Doniesienia te dotyczyły pacjentów w ciężkim stanie z licznymi zakłócającymi czynnikami ryzyka, takimi jak morfologiczna wada serca, zaburzenia elektrolitowe i inne, jednocześnie stosowane leki, które też mogły się przyczynić do wystąpienia tych zdarzeń.

U pacjentów z hipokaliemią i zaawansowaną niewydolnością serca istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zagrażających życiu arytmii komorowych i *torsades de pointes*.

Flukonazol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z takimi stanami sprzyjającymi zaburzeniom rytmu serca. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT i metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 (patrz punkty 4.3 i 4.5).

### Halofantryna

Wykazano, że halofantryna w zalecanych dawkach leczniczych wydłuża odstęp QTc i jest substratem CYP3A4. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

### Reakcje dermatologiczne

Podczas leczenia flukonazolem, u pacjentów rzadko występowały skórne, złuszczone reakcje alergiczne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). Pacjenci z AIDS wykazują większą skłonność do rozwoju ciężkich reakcji skórnych na wiele produktów leczniczych. Jeśli u leczonego flukonazolem pacjenta z powierzchniowym zakażeniem grzybiczym wystąpi wysypka, mogąca być następstwem stosowania flukonazolu, należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

Jeśli u pacjenta z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym lub zakażeniem układowym wystąpi wysypka, należy go uważnie kontrolować i przerwać leczenie flukonazolem, jeśli wystąpią zmiany pęcherzowe lub rumień wielopostaciowy.

### Nadwrażliwość

W rzadkich przypadkach obserwowano reakcję anafilaktyczną (patrz punkt 4.3).

### 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. 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*.

### Cytochrom P450

Flukonazol jest silnym inhibitorem CYP2C9 oraz umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Flukonazol jest także inhibitorem CYP2C19. Należy uważnie monitorować pacjentów leczonych jednocześnie produktem Fluconazole B. Braun i produktami leczniczymi o wąskim przedziale terapeutycznym, które są metabolizowane przez CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

### Terfenadyna

Należy starannie monitorować pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol w dawce poniżej 400 mg na dobę i terfenadynę (patrz punkty 4.3 i 4.5).

### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 3,54 mg sodu na 1 ml roztworu. Butelka do infuzji zawierająca 50 ml, 100 ml lub 200 ml roztworu zawiera odpowiednio 177 mg, 354 mg lub 709 mg sodu, co odpowiada odpowiednio 8,9%, 17,7% lub 35,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie następujących produktów leczniczych:

- **Cisapryd:** Istnieją doniesienia o występowaniu zdarzeń sercowych, w tym torsades de pointes u pacjentów, którym podawano jednocześnie flukonazol i cisapryd. W kontrolowanym badaniu stwierdzono, że jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg raz na dobę i 20 mg cisaprydu cztery razy na dobę powoduje znaczący wzrost stężenia cisaprydu w osoczu i wydłużenie odstępu QTc. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie flukonazolu i cisaprydu (patrz punkt 4.3).
- **Terfenadyna:** Z uwagi na występowanie poważnych zaburzeń rytmu serca w związku z



wydłużeniem odstępu QTc u pacjentów przyjmujących azolowe leki przeciwgrzybicze w skojarzeniu z terfenadyną, przeprowadzono badania interakcji. W jednym badaniu obejmującym dawkę dobową 200 mg flukonazolu nie wykazano wydłużenia odstępu QTc. W innym badaniu obejmującym dawkę dobową 400 lub 800 mg flukonazolu wykazano, że flukonazol przyjmowany w dawce 400 mg na dobę lub większej znacząco zwiększa stężenie terfenadyny w osoczu, gdy oba leki przyjmowane są jednocześnie. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie flukonazolu w dawce 400 mg na dobę lub większej i terfenadyny (patrz punkt 4.3). Przy jednoczesnym podawaniu flukonazolu w dawce poniżej 400 mg na dobę i terfenadyny pacjent powinien być dokładnie monitorowany.

- **Astemizol:** Jednoczesne podawanie flukonazolu i astemizolu może zmniejszyć klirens astemizolu. Wynikający z tego wzrost stężenia astemizolu w osoczu może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i wystąpienia rzadkich przypadków torsades de pointes. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie flukonazolu i astemizolu (patrz punkt 4.3).
- **Pimozyd:** Nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*, jednakże jednoczesne podawanie flukonazolu i pimozydu może spowodować zahamowanie metabolizmu pimozydu. Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT i wystąpienia rzadkich przypadków torsades de pointes. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie flukonazolu i pimozydu (patrz punkt 4.3).
- **Chinidyna:** Nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*, jednakże jednoczesne podawanie flukonazolu i chinidyny może spowodować zahamowanie metabolizmu chinidyny. Stosowanie chinidyny wiąże się z wydłużeniem odstępu QT i rzadkimi przypadkami torsades de pointes. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie flukonazolu i chinidyny (patrz punkt 4.3).
- **Erytromycyna:** Jednoczesne podawanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększyć ryzyko działania kardi toksycznego (wydłużenie odstępu QT, torsades de pointes) i w efekcie nagłego zgonu sercowego. Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie flukonazolu i erytromycyny (patrz punkt 4.3).

Nie można zalecić jednoczesnego stosowania następujących produktów leczniczych:

- **Halofantryna:** Flukonazol może zwiększyć stężenie halofantryny w osoczu z uwagi na działanie hamujące CYP3A4. Jednoczesne podawanie flukonazolu i halofantryny może zwiększyć ryzyko działania kardi toksycznego (wydłużenie odstępu QT, torsades de pointes) i w efekcie nagłego zgonu sercowego. Należy unikać tego stosowania tego połączenia (patrz punkt 4.4).

**Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania:**

- **Amiodaron:** Jednoczesne podawanie z flukonazolem może spowodować wydłużenie odstępu QT. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania obydwóch leków, szczególnie w przypadku stosowania dużych dawek flukonazolu (800 mg).

**Jednoczesne stosowanie następujących produktów leczniczych wiąże się ze stosowaniem środków ostrożności i modyfikacją dawkowania:**

Wpływ innych produktów leczniczych na flukonazol

- **Hydrochlorotiazyd:** W farmakokinetycznym badaniu interakcji jednoczesne podanie wielokrotne hydrochlorotiazylu zdrowym ochotnikom otrzymującym flukonazol powodowało zwiększenie stężenia flukonazolu w osoczu o 40%. Tego typu działanie nie powinno powodować potrzeby zmiany schematu dawkowania flukonazolu u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne.
- **Ryfampicyna:** Jednoczesne podawanie flukonazolu i ryfampicyny spowodowało zmniejszenie AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania flukonazolu o 20%. Należy rozważyć

zwiększenie dawki flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę.

Badania interakcji wykazały, że przy doustnym podawaniu flukonazolu jednocześnie z posiłkiem, cymetydyną lub lekami zobojętniającymi kwas żołądkowy, lub po naświetlaniu całego ciała w związku z przeszczepieniem szpiku kostnego nie występuje klinicznie znaczące upośledzenie wchłaniania flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu 2C9 cytochromu P450 (CYP) i umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Flukonazol jest także silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Poza wymienionymi poniżej zaobserwowanymi/udokumentowanymi interakcjami, istnieje ryzyko zwiększenia stężenia w osoczu innych związków metabolizowanych przez CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4 w razie ich jednoczesnego podawania z flukonazolem. W związku z tym należy zachować ostrożność przy podawaniu takich połączeń, a pacjenci powinni być dokładnie monitorowani. Hamujące enzymy działanie flukonazolu utrzymuje się przez 4-5 dni po odstawieniu flukonazolu z uwagi na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 4.3).

- **Abrocetynyb:** Flukonazol (inhibitor CYP2C19, 2C9, 3A4) zwiększał ekspozycję na aktywne ugrupowanie abrocetynybu o 155%. W przypadku jednoczesnego podawania z flukonazolem należy dostosować dawkę abrocetynybu zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania abrocetynybu.
- **Alfentanyl:** Podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu (400 mg) i alfentanylu podawanego dożylnie (20 µg/kg) zdrowym ochotnikom, AUC<sub>10</sub> zwiększył się dwukrotnie, przypuszczalnie z powodu zahamowania CYP3A4. Może być konieczne dostosowanie dawki alfentanylu.
- **Amitryptylina, nortryptylina:** Flukonazol nasila działanie amitryptyliny i nortryptyliny. Można oznaczyć zawartość 5-nortryptyliny i/lub S-amitryptyliny na początku leczenia skojarzonego i po upływie tygodnia. W razie potrzeby można zmodyfikować dawkowanie amitryptyliny/nortryptyliny.
- **Amfoterycyna B:** Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny zakażonym myszom z prawidłową i upośledzoną odpornością dało następujące efekty: niewielkie dodatkowe działanie przeciwgrzybicze w ogólnoustrojowych zakażeniach *C. albicans*, brak interakcji przy śródczaszkowych zakażeniach *Cryptococcus neoformans* i antagonistyczne działanie tych dwóch produktów leczniczych przy ogólnoustrojowych zakażeniach *Aspergillus fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.
- **Leki przeciwkrzepliwe:** Po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak przy innych azolowych lekach przeciwgrzybiczych, u pacjentów przyjmujących flukonazol równocześnie z warfaryną zaobserwowano zdarzenia związane z krwawieniem (podbiegnięcia krwawe, krwawienie z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwiomocz i smołowate stolce) w skojarzeniu z wydłużeniem czasu protrombinowego. Podczas równoczesnego leczenia flukonazolem i warfaryną czas protrombinowy był wydłużony dwukrotnie, najprawdopodobniej z powodu zahamowania metabolizmu warfaryny przez CYP2C9. U pacjentów przyjmujących flukonazol równocześnie z kumarynowymi lub zawierającymi indanedion lekami przeciwkrzepliwymi należy dokładnie monitorować czas protrombinowy. Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwkrzepliwego.
- **Krótkodziałające pochodne benzodiazepiny, np. midazolam, triazolam:** Po doustnym podaniu midazolamu flukonazol spowodował znaczące zwiększenie stężenia midazolamu i nasilenie działań psychomotorycznych. Jednoczesne doustne podanie 200 mg flukonazolu i 7,5 mg midazolamu zwiększyło AUC i okres półtrwania midazolamu, odpowiednio, 3,7-krotnie i 2,2-krotnie. Jednoczesne doustne podawanie flukonazolu w dawce 200 mg na dobę i triazolamu w dawce 0,25 mg midazolamu zwiększyło AUC i okres półtrwania triazolamu, odpowiednio, 4,4-krotnie i 2,3-krotnie. Przy jednoczesnym stosowaniu z flukonazolem zaobserwowano

nasilone i przedłużone efekty działania triazolamu. W razie konieczności jednoczesnego leczenia pochodną benzodiazepiny u pacjentów leczonych flukonazolem należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej benzodiazepiny; pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani.

- **Karbamazepina:** Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny; zaobserwowano wzrost stężenia karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko wystąpienia toksycznego działania karbamazepiny. W zależności od oznaczonego stężenia/działania karbamazepiny konieczna może być modyfikacja dawki karbamazepiny.
- **Blokery kanału wapniowego:** Niektóre blokery kanału wapniowego (nifedypina, izradypina, amlodypina, werapamil i felodypina) są metabolizowane za pośrednictwem CYP3A4. Flukonazol może zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na blokery kanału wapniowego. Zaleca się częstą kontrolę w kierunku zdarzeń niepożądanych.
- **Celekoksyb:** Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu (200 mg na dobę) i celekoksybu (200 mg),  $C_{maks}$  oraz AUC celekoksybu zwiększyły się, odpowiednio, o 68% i 134%. Zaleca się zmniejszenie o połowę dawki celekoksybu u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie flukonazol.
- **Cyklofosfamid:** Leczenie skojarzone cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje wzrost stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Można stosować takie połączenie pod warunkiem uwzględnienia ryzyka zwiększenia stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy.
- **Fentanyl:** Opisano jeden zakończony zgonem przypadek zatrucia fentanylem z powodu przypuszczalnej interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano u zdrowych ochotników, że flukonazol znacząco opóźnia wydalanie fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może powodować depresję oddechową. Pacjenci muszą być dokładnie monitorowani pod kątem wystąpienia depresji oddechowej. Może być konieczne dostosowanie dawki fentanylu.
- **Inhibitory reduktazy HMG-CoA:** Ryzyko miopatii lub rabdomiolizy zwiększa się (zależnie od dawki) podczas podawania flukonazolu razem z inhibitorami reduktazy HMG-CoA metabolizowanymi przez CYP3A4, takimi jak atorwastatyna lub symwastatyna lub przez CYP2C9, takimi jak fluwastatyna (zmniejszony metabolizm wątrobowy statyn). W razie konieczności jednoczesnego leczenia pacjenci powinni być obserwowani pod kątem objawów miopatii i rabdomiolizy; należy też monitorować zawartość kinazy kreatynowej. Należy zaprzestać stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA, jeśli aktywność CK znacząco się zwiększy lub w razie rozpoznania lub podejrzenia miopatii lub rabdomiolizy. 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 połączenia, należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) przez cały okres stosowania inhibitora i zapewnić ścisłą obserwację kliniczną.
- **Iwakaftor (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z tej samej grupy terapeutycznej):** Jednoczesne podawanie z iwakaftorem, wzmacniaczem przezbłonowego regulatora przewodnictwa mukowiscydozy (CFTR), 3-krotnie zwiększyło ekspozycję na iwakaftor, a ekspozycję na hydroksymetylo-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).
- **Leki immunosupresyjne (tzn. cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus):**
  - **Cyklosporyna:** Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. Podczas jednoczesnego podawania 200 mg flukonazolu na dobę i cyklosporyny (2,7 mg/kg/dobę)

wystąpiło 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Można stosować takie połączenie przy zmniejszaniu dawki cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

- **Ewerolimus:** Nie przeprowadzono badań *in vitro* ani *in vivo*, jednakże flukonazol może zwiększyć stężenie ewerolimusu w surowicy poprzez zahamowanie CYP3A4.
- **Sirolimus:** Flukonazol zwiększa stężenie sirolimusu w osoczu, przypuszczalnie przez zahamowanie metabolizmu sirolimusu za pośrednictwem CYP3A4 i glikoproteiny-P. Można stosować takie połączenie przy zmniejszaniu dawki sirolimusu w zależności od oceny efektów jego działania i stężenia.
- **Takrolimus:** Flukonazol może zwiększyć do 5 razy stężenie w surowicy doustnie podawanego takrolimusu przez zahamowanie jego metabolizmu przez CYP3A4 w jelitach. Nie obserwuje się znaczących zmian farmakokinetyki, gdy takrolimus jest podawany dożylnie. Zwiększone stężenie takrolimusu związane jest z nefrotoksycznością. Dawki doustnie podawanego takrolimusu powinny być zmniejszane w zależności od jego stężenia.
- **Losartan:** Flukonazol hamuje proces metabolizowania losartanu w czynny metabolit (E-3174), który w większości warunkuje antagonizm wobec receptorów angiotensyny II, występujący podczas leczenia losartanem. U pacjentów należy monitorować w trybie ciągłym ciśnienie 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 zwiększyć stężenie metadonu w surowicy. Może być konieczna modyfikacja dawki metadonu.
- **Niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ):**  $C_{maks}$  i AUC flurbiprofenu były zwiększone o, odpowiednio, 23 % i 81 %, przy podawaniu jednocześnie z flukonazolem, w porównaniu do podawania samego flurbiprofenu. Podobnie  $C_{maks}$  i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofenu] były zwiększone o, odpowiednio, 15 % i 82 %, przy podawaniu flukonazolu jednocześnie z racemicznym ibuprofenem (400 mg), w porównaniu do podawania samego racemicznego ibuprofenu. Nie przeprowadzono swoistych badań, jednakże flukonazol może zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na inne NLPZ metabolizowane przez CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się częste kontrolowanie w kierunku zdarzeń niepożądanych i działań toksycznych związanych z NLPZ. Może być konieczne dostosowanie dawki NLPZ.
- **Olaparyb:** Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie olaparybu w osoczu; jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jeśli nie można uniknąć tego połączenia, należy ograniczyć dawkę olaparybu do 200 mg dwa razy na dobę.
- **Fenytoina:** Flukonazol hamuje metabolizm fenytoiny w wątrobie. Jednoczesne wielokrotne dożylne podawanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny spowodowało zwiększenie  $AUC_{24}$  i  $C_{min}$  fenytoiny o, odpowiednio, 75% i 128%. W razie jednoczesnego podawania należy kontrolować stężenie fenytoiny w surowicy, aby uniknąć jej działania toksycznego.
- **Prednizon:** Istnieje doniesienie o pojedynczym przypadku pacjenta po przeszczepieniu wątroby otrzymującego prednizon, u którego po zakończeniu trzymiesięcznego leczenia flukonazolem wystąpiła ostra niewydolność kory nadnerczy. Odstawienie flukonazolu powodowało prawdopodobnie zwiększenie aktywności CYP3A4, prowadzące do nasilonego rozkładu prednizonu. Pacjentów leczonych długotrwale flukonazolem i prednizonem należy uważnie kontrolować pod kątem objawów niewydolności nadnerczy po odstawieniu flukonazolu.
- **Ryfabutyna:** Flukonazol zwiększa stężenie ryfabutyny w surowicy, prowadząc do zwiększenia

jej AUC nawet o 80%. Istnieją doniesienia o występowaniu zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i ryfabutyne. Przy stosowaniu takiego połączenia należy mieć na uwadze objawy toksycznego działania ryfabutyiny.

- **Sakwinawir:** Flukonazol zwiększa AUC i  $C_{maks}$  sakwinawiru o, odpowiednio, 50% i 55%, z powodu zahamowania wątrobowego metabolizmu sakwinawiru przez CYP3A4 i zahamowania glikoproteiny P. Nie badano interakcji z sakwinawirem/rytonawirem, które mogą być znaczące. Może być konieczne dostosowanie dawki sakwinawiru.
- **Pochodne sulfonilomocznika:** Wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okres półtrwania w surowicy podawanych jednocześnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu lub tolbutamidu). Podczas jednoczesnego podawania zalecane jest częste oznaczanie stężenia glukozy we krwi i odpowiednie zmniejszenie dawki danej pochodnej sulfonilomocznika.
- **Teofilina:** W badaniu interakcji z kontrolą placebo podawanie 200 mg placebo przez 14 dni spowodowało 18% zmniejszenie średniego klirensu osoczkowego teofiliny. Należy uważnie kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących duże dawki teofiliny lub narażonych na podwyższone ryzyko toksyczności teofiliny z innych względów, nie występują objawy toksyczności teofiliny. W razie wystąpienia objawów działania toksycznego należy zmodyfikować leczenie.
- **Tofacytynib:** Ekspozycja na tofacytynib jest zwiększona, gdy tofacytynib jest podawany jednocześnie z lekami, które powodują zarówno umiarkowane hamowanie CYP3A4, jak i silne hamowanie CYP2C19 (np. flukonazol). Dlatego zaleca się zmniejszenie dawki tofacytynibu do 5 mg raz na dobę przy jednoczesnym stosowaniu z tymi lekami.
- **Tolwaptan:** Ekspozycja na tolwaptan jest znacznie zwiększona (200% AUC; 80%  $C_{maks}$ ), gdy tolwaptan, substrat CYP3A4, jest podawany razem z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A4, z ryzykiem znacznego zwiększenia działań niepożądanych, szczególnie znacznej diurezy, odwodnienia i ostrej niewydolności nerek. W przypadku jednoczesnego stosowania dawkę tolwaptanu należy zmniejszyć zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania tolwaptanu, a pacjenta należy często monitorować pod kątem wszelkich działań niepożądanych związanych z tolwaptanem.
- **Alkaloidy barwinka:** Nie przeprowadzono badań w tym kierunku, jednakże flukonazol może zwiększyć stężenie alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) w osoczu, i w konsekwencji wywołać działanie neurotoksyczne, najprawdopodobniej z powodu działania hamującego CYP3A4.
- **Witamina A:** Istnieje doniesienie o pojedynczym przypadku pacjenta otrzymującego jednocześnie kwas całkowicie trans-retinowy (ATRA) i flukonazol, u którego wystąpiły działania niepożądane w obrębie OUN w postaci guza rzekomego mózgu, który ustąpił po zakończeniu leczenia flukonazolem. Można stosować takie połączenie, ale należy mieć na uwadze możliwość wystąpienia działań niepożądanych w obrębie OUN.
- **Worykonazol (inhibitor CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4):** Jednoczesne doustne podawanie worykonazolu (400 mg co 12 godz. w Dniu 1, a następnie 200 mg co 12 godz. przez 2,5 doby) i flukonazolu (400 mg w Dniu 1, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 dni) 8 zdrowym ochotnikom płci męskiej spowodowało zwiększenie  $C_{maks}$  and  $AUC_{\tau}$  worykonazolu o średnio, odpowiednio 57% (90% CI: 20%, 107%) i 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono zakresu zmniejszenia dawki i/lub częstości podawania worykonazolu i flukonazolu, który wyeliminowałby ten efekt. W razie sekwencyjnego podawania worykonazolu po leczeniu flukonazolem zaleca się obserwację w kierunku zdarzeń niepożądanych związanych z worykonazolem.
- **Zydowudyna:** Flukonazol zwiększa  $C_{maks}$  i AUC zydowudyny o, odpowiednio, 84% i 74%, z

powodu około 45% zmniejszenia klirensu zydowudyny po podaniu doustnym. Również okres półtrwania zydowudyny jest podobnie zwiększony, o około 128%, przy jednoczesnym stosowaniu z flukonazolem. Pacjenci otrzymujący takie połączenie powinni być obserwowani pod kątem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zydowudyną. Można rozważyć zmniejszenie dawki zydowudyny.

- **Azytromycyna:** W badaniu prowadzonym metodą otwartą z randomizacją w trzech grupach z zamianą grup leczenia obejmującym 18 zdrowych ochotników oceniano wpływ pojedynczej doustnej dawki 1200 mg azytromycyny na farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki 800 mg flukonazolu, jak również wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie było znaczących interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem a azytromycyną.
- **Doustne środki antykoncepcyjne:** Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne, w których doustne leki antykoncepcyjne były stosowane z powtarzanymi dawkami flukonazolu. Podawanie 50 mg flukonazolu nie miało istotnego wpływu na poziom hormonów. Podawanie flukonazolu w dawce dobowej 200 mg powodowało zwiększenie AUC etynyloestradolu i lewonorgestrelu o, odpowiednio, 40% i 24%. W związku z powyższym jest mało prawdopodobne, aby wielokrotne dawki flukonazolu miały wpływ na skuteczność podawanych jednocześnie doustnych złożonych 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 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 uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce  $\leq 150$  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 wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadające około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1 000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi wynoszącymi  $\leq 450$  mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo i około 4 dodatkowym przypadkiem na 1 000 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-krotne 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.

Dane zebrane na podstawie leczenia kilkuset kobiet w ciąży standardowymi dawkami flukonazolu (< 200 mg na dobę), podawanymi jednorazowo lub wielokrotnie w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazują zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u płodu.

Flukonazol w standardowych dawkach i w warunkach leczenia krótkookresowego nie powinien być stosowany w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

Flukonazol w dużych dawkach i/lub w warunkach leczenia długookresowego nie powinien być stosowany w okresie ciąży z wyjątkiem leczenia zakażeń potencjalnie zagrażających życiu.

### Karmienie piersią

Flukonazol przechodzi do mleka matki i osiąga w nim stężenie podobne do stężenia w osoczu (patrz punkt 5.2). Można kontynuować karmienie piersią po jednorazowym podaniu dawki 150 mg flukonazolu. Karmienie piersią jest niezalecane w razie wielokrotnego podawania lub stosowania większej dawki flukonazolu.

Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na flukonazol i wszelkie potencjalne niekorzystne skutki tego produktu leczniczego lub choroby podstawowej matki na dziecko karmione piersią.

### Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów obu płci (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu Fluconazole B. Braun na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjenta o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub napadów padaczkowych (patrz punkt 4.8) podczas leczenia produktem Fluconazole B. Braun i zalecić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn w razie wystąpienia takich objawów.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najczęściej (>1/10) zgłaszane działania niepożądane obejmowały ból głowy, ból w jamie brzusznej, biegunkę, nudności, wymioty, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginowej, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi oraz wysypkę.

Następujące działania niepożądane obserwowano i zgłaszaniu przy stosowaniu flukonazolu z przedstawioną poniżej częstością:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10.000$ )

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Grupa układowo-narządowa</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	Agranulocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Oslabienie apetytu	Hipercholesterolemia, hipertrójglicerydemia, hipokaliemia	
Zaburzenia psychiczne		Senność, bezsenność		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Napady padaczkowe, parestezje, zawroty głowy, zmiana smaku	Drżenie mięśniowe	
Zaburzenia ucha i błędnika		Silne zawroty głowy		
Zaburzenia serca			Zaburzenie torsades de pointes (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból w jamie brzusznej, wymioty, biegunka, nudności	Zaparcie, niestrawność, wzdęcia, suchość ust		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej (patrz punkt 4.4), wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	Cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczką (patrz punkt 4.4), wzrost stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	Niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątroby (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	Martwica toksyczno-rozplyw na naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4),	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)



			złuszczające zapalenie skóry, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie	
Zaburzenia mięśniowo-szkieleto- we i tkanki łącznej		Ból mięśniowy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka		

\*w tym wysypka polekowa pojawiająca się w tym samym umiejscowieniu (ang. *Fixed Drug Eruption*)

#### Dzieci i młodzież

Charakter i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników laboratoryjnych odnotowanych podczas badań klinicznych obejmujących dzieci są porównywalne do obserwowanych u dorosłych.

#### 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**

#### Objawy

Istnieją doniesienia o przedawkowaniu flukonazolu i występujących jednocześnie omamach i zachowaniu paranoidalnym.

#### Leczenie

W przypadku przedawkowania odpowiednie może być leczenie objawowe (obejmujące też wspomaganie czynności życiowe życiowych i płukanie żołądka w razie konieczności). Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza najprawdopodobniej przyspieszyłaby wydalanie. Trwająca 3 godziny hemodializa zmniejsza stężenie leku w osoczu o około 50%.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu.  
Kod ATC: J02A C01.

#### Mechanizm działania

Flukonazol jest triazolowym lekiem przeciwgrzybiczym. Jego głównych mechanizm działania polega na hamowaniu zachodzącej za pośrednictwem cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, która

jest kluczowym etapem biosyntezy ergosterolu grzybów. Akumulacja 14-alfa-metylosteroli jest skorelowana z postępującym ubytkiem ergosterolu z błony komórkowej grzybów i może być odpowiedzialna za przeciwgrzybicze działanie flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest bardziej selektywny wobec enzymów cytochromu P450 grzybów, niż wobec systemów enzymów P450 różnych ssaków.

Wykazano, że flukonazol podawany w dawce 50 mg raz na dobę przez okres do 28 dni nie ma wpływu na stężenie testosteronu w osoczu mężczyzn ani na stężenie sterydów w osoczu kobiet w wieku rozrodczym. Flukonazol w dawce od 200 mg do 400 mg nie ma klinicznie znaczącego wpływu na stężenie endogennych sterydów ani na wynik testu stymulacji ACTH u zdrowych ochotników płci męskiej. Badania interakcji z fenazonem wskazuje, że jednorazowe lub wielokrotne podawanie flukonazolu w dawce 50 mg nie ma wpływu na jego metabolizm.

#### Wrażliwość w warunkach *in vitro*

W warunkach *in vitro* flukonazol wykazuje aktywność przeciwgrzybiczą wobec większości typowych klinicznych gatunków *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 i epidemiologiczna wartość odcięcia (ECOFF) flukonazolu dla *C. guilliermondii* są wyższe niż dla *C. albicans*.

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

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniach na zwierzętach stwierdzono korelację pomiędzy wartościami MIC a skutecznością w eksperymentalnych grzybicach wywołanych przez gatunki *Candida*. W badaniach klinicznych stwierdzono liniową (niemal 1:1) zależność pomiędzy dawką flukonazolu a AUC. Istnieje także bezpośrednia, choć niedoskonała zależność pomiędzy AUC lub dawką a skuteczną kliniczną reakcją na leczenie kandydozy jamy ustnej oraz, w mniejszym stopniu, kandydemii. Podobny efekt leczniczy jest mniej prawdopodobny w przypadku zakażeń spowodowanych przez szczepy o większym MIC flukonazolu.

#### Mechanizmy oporności

Gatunki *Candida* rozwinęły różne mechanizmy oporności na azolowe środki przeciwgrzybicze. Wiadomo, że szczepy grzybów, w których rozwinął się jeden lub więcej mechanizmów oporności charakteryzują się dużym minimalnym stężeniem hamującym (MIC) flukonazolu, co ma negatywny wpływ na skuteczność kliniczną i *in vivo*.

U zwykle podatnych gatunków *Candida* najczęściej spotykanym mechanizmem rozwoju oporności są enzymy docelowe azoli, które są odpowiedzialne za biosyntezę ergosterolu. Oporność może być spowodowana mutacją, zwiększoną produkcją enzymu, mechanizmami wypływu leków lub rozwojem szlaków kompensacyjnych.

Istnieją doniesienia o nadkażeniach gatunkami *Candida* innymi niż *C. albicans*, które często wykazują naturalną zmniejszoną wrażliwość (*C. glabrata*) lub oporność na flukonazol (*C. krusei*, *C. auris*). Takie zakażenia mogą wymagać innego leczenia przeciwgrzybiczego.

Mechanizmy oporności nie zostały w pełni wyjaśnione u niektórych wewnętrznie opornych (*C. krusei*) lub od niedawna pojawiających się (*C. auris*) gatunków *Candida*.

#### Wartości graniczne (wg EUCAST)

W oparciu o analizę danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości w warunkach *in vitro* oraz reakcji klinicznej EUCAST-AFST (Europejska komisja ds. badania wrażliwości na leki przeciwdrobnoustrojowe - Podkomisja ds. badania wrażliwości na leki przeciwgrzybicze) określiła wartości graniczne dla flukonazolu dla gatunku *Candida* (dokument dotyczący uzasadnienia dla flukonazolu (2020) - wersja 3; Europejska komisja ds. badania wrażliwości

na leki przeciwdrobnoustrojowe, Leki przeciwgrzybicze, Tabele wartości granicznych do interpretacji MIC, wersja 10.0, ważne od 2020-02-04). Są one podzielone na wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem, które zostały ustalone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od rozkładu wartości MIC dla konkretnych gatunków, oraz na wartości graniczne związane z gatunkiem dla gatunków najczęściej powodujących zakażenia u ludzi. Wartości te podane są w poniższej tabeli:

Lek p/grzybiczy	Wartości graniczne związane z gatunkami (S≤/R>) w mg/l						Wartości graniczne niezwiązane z gatunkami <sup>A</sup> S≤/R>
	<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 = Wrażliwy, R = Oporny

A = Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały ustalone głównie na podstawie danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych i są niezależne od rozkładu wartości MIC dla konkretnych gatunków. Przeznaczone są do stosowania tylko w odniesieniu do gatunków, dla których nie określono swoistych wartości granicznych.

-- = Nie zaleca się testów wrażliwości, jako że dany gatunek stanowi słaby cel terapeutyczny dla tego produktu leczniczego.

\* = Całość *C. glabrata* należy do I kategorii. Wartości MIC przeciwko *C. glabrata* należy interpretować jako odporne, gdy przekraczają 16 mg/L. Kategoria wrażliwości (≤0,001 mg/L) pozwala na uniknięcie błędnej klasyfikacji szczepów „I” jako szczepów „S”. I - wrażliwy, zwiększona ekspozycja: drobnoustroj jest klasyfikowany jako wrażliwy, zwiększona ekspozycja, gdy istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego, ponieważ ekspozycja na środek jest zwiększona poprzez dostosowanie schematu dawkowania lub przez jego stężenie w miejscu zakażenia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu po podaniu doustnym i dożylnym są zbliżone.*

### Wchłanianie

Flukonazol wchłania się dobrze po podaniu doustnym, a jego stężenie w osoczu (i biodostępność ogólnoustrojowa) wynosi ponad 90% wartości osiąganych po podaniu dożylnym. Jednoczesny posiłek nie ma wpływu na wchłanianie po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu przy przyjęciu leku na czczo występuje w okresie od 0,5 do 1,5 godziny po podaniu. Stężenie w osoczu jest proporcjonalne do dawki. 90% stężeń stanu stacjonarnego osiągane jest w ciągu 4-5 dni wielokrotnego podawania raz na dobę. Podanie dawki nasycającej (w Dniu 1) dwukrotnie przekraczającej typową dawkę dobową umożliwia osiągnięcie stężenia w osoczu wynoszącego około 90% stężenia stacjonarnego w Dniu 2.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji odpowiada w przybliżeniu całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami osocza jest małe (11%-12%).

Flukonazol łatwo przenika do wszystkich badanych płynów ustrojowych. Stężenia flukonazolu w ślinie i płwocinie są podobne do stężeń w osoczu. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowych stężenia flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF) wynoszą około 80% odpowiednich stężeń leku w osoczu.

Flukonazol osiąga duże, wyższe niż w surowicy, stężenia w warstwie rogowej skóry, naskórku i skórze właściwej oraz w gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej skóry. Przy podawaniu w dawce 50 mg raz na dobę stężenie flukonazolu wynosiło po 12 dniach 73 µg/g, a 7 dni po przerwaniu leczenia wynosiło wciąż 5,8 µg/g. Przy podawaniu w dawce 150 mg raz na tydzień stężenie

flukonazolu w warstwie rogowej wynosiło w 7. dniu 23,4 µg/g, a 7 dni po podaniu drugiej dawki wynosiło nadal 7,1 µg/g.

Stężenie flukonazolu w paznokciach po 4 miesiącach leczenia przy dawkowaniu 150 mg raz na dobę wynosiło 4,05 µg/g w zdrowych paznokciach i 1,88 µg/g w zajętych paznokciach, a stężenie flukonazolu było wciąż oznaczalne w próbkach paznokci po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

#### Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany tylko w niewielkim stopniu. Jedynie 11% dawki radioaktywnej jest wydalane w postaci metabolitów z moczem. Flukonazol jest selektywnym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest także silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

#### Wydalenie

Okres półtrwania eliminacji flukonazolu z osocza wynosi około 30 godzin. Głównym szlakiem wydalania są nerki; około 80% podanej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie stwierdzono żadnych oznak obecności metabolitów w krążeniu.

Długi okres półtrwania eliminacji flukonazolu z osocza umożliwia leczenie kandydozy pochwy przy podaniu jednej dawki, natomiast przy innych wskazaniach przy podawaniu raz na dobę lub raz na tydzień.

#### Farmakokinetyka przy upośledzeniu czynności nerek

U pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (GFR < 20 ml/min) okres półtrwania zwiększył się z 30 do 98 godzin. W związku z tym konieczne jest zmniejszenie dawki. Flukonazol jest usuwany przez hemodializę oraz, w mniejszym stopniu, przez dializę otrzewnową. Po 3 godzinach hemodializy z krwi usunięte jest około 50% flukonazolu.

#### Farmakokinetyka podczas laktacji

W badaniu farmakokinetycznym u dziesięciu kobiet karmiących piersią, które czasowo lub na stałe przestały karmić piersią swoje dzieci, oceniano stężenie flukonazolu w osoczu i mleku matki przez 48 godzin po podaniu pojedynczej dawki 150 mg flukonazolu. Flukonazol wykryto w mleku matek w średnim stężeniu wynoszącym około 98% stężenia produktu wykrytego w ich osoczu. Średnia wartość szczytowa stężenia w mleku matek wynosiła 2,61 mg/l po 5,2 godzinach od podania dawki. Szacowana dobową dawką flukonazolu dla niemowląt podana w mleku ludzkim (przy założeniu średniego spożycia mleka 150 ml/kg na dobę) na podstawie średniej wartości szczytowego stężenia w mleku wynosi 0,39 mg/kg na dobę, co stanowi około 40% zalecanej dawki dla noworodków (<2 tygodnie) lub 13% zalecanej dawki dla niemowląt w kandydozie błony śluzowej.

#### Farmakokinetyka u dzieci

Parametry farmakokinetyczne oceniano u 113 pacjentów pediatrycznych w 5 badaniach: 2 badaniach obejmujących jedną dawkę, 2 badaniach obejmujących wiele dawek i badaniu obejmującym wcześniaki. Dane z jednego badania nie nadawały się do interpretacji z uwagi na zmianę drogi podawania podczas badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego podawanie leku niezarejestrowanego.

Po podaniu 2-8 mg/kg flukonazolu dzieciom w wieku od 9 miesięcy do 15 lat, zaobserwowano wartość AUC około 38 µg x godz./ml na jednostkę dawki 1 mg/kg. Średni okres półtrwania eliminacji flukonazolu z osocza wynosił od 15 do 18 godzin, a objętość dystrybucji wynosiła około 880 ml/kg po podaniu wielokrotnym. Większy okres półtrwania eliminacji flukonazolu z osocza, wynoszący około 24 godzin zaobserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Jest to porównywalne z okresem półtrwania eliminacji flukonazolu z osocza po jednorazowym podaniu dawki dożylniej 3 mg/kg dzieciom w wieku 11 dni – 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg.

Doświadczenie dotyczące stosowania flukonazolu u noworodków jest ograniczone do badań farmakokinetycznych obejmujących wcześniaki.

Średni wiek przy podaniu pierwszej dawki wynosił 24 godziny (zakres 9-36 godzin), a średnia masa urodzeniowa wynosiła 0,9 kg (zakres 0,75-1,10 kg) u 12 wcześniaków urodzonych z ciąży trwającej średnio 28 tygodni. Siedmiu pacjentów ukończyło udział w badaniu; maksymalnie podano pięć dożylnych infuzji flukonazolu w dawce 6 mg/kg co 72 godziny. Średni okres półtrwania (w godzinach) wynosił 74 (zakres 44-185) w Dniu 1, i zmniejszał się z czasem do średniej wartości 53 (zakres 30-131) w Dniu 7 oraz 47 (zakres 27-68) w Dniu 13. Pole pod krzywą (mikrogramy x godz./ml) wynosiło 271 (zakres 173-385) w Dniu 1 i wzrosło z czasem do średniej 490 (zakres 292-734) w Dniu 7, a następnie zmniejszyło się do średniej 360 (zakres 167-566) w Dniu 13. Objętość dystrybucji (ml/kg) wynosiła 1183 (zakres 1070-1470) w Dniu 1 i wzrastała z czasem do średniej 1184 (zakres 510-2130) w Dniu 7 i 1328 (zakres 1040-1680) w Dniu 13.

#### Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne obejmujące 22 pacjentów w wieku 65 i więcej lat, którym podano pojedynczą doustną dawkę 50 mg flukonazolu. Dziesięciu z tych pacjentów przyjmowało jednocześnie leki moczopędne.  $C_{maks}$  wynosiło 1,54  $\mu\text{g/ml}$  i wystąpiło 1,3 godziny po podaniu dawki. Średnie AUC wynosiło  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \times \text{godz./ml}$ , a średni końcowy okres półtrwania 46,2 godziny. Wartości tych parametrów farmakokinetycznych są większe niż odpowiednie wartości obserwowane u młodych zdrowych ochotników płci męskiej. Jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych nie miało znaczącego wpływu na AUC ani na  $C_{maks}$ . Ponadto klirens kreatyniny (74 ml/min), procent leku odzyskanego z moczu w stanie niezmienionym (0-24 godz., 22%) oraz szacowany klirens nerkowy flukonazolu (0,124 ml/min/kg) były generalnie mniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, niż u młodych ochotników. Wydaje się więc, że taka zmiana losów flukonazolu u pacjentów w podeszłym wieku związana jest z pogorszeniem czynności nerek typowym dla tej grupy wiekowej

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

#### Działanie rakotwórcze

Flukonazol nie wykazał działania rakotwórczego u myszy i szczurów, którym przez 24 miesiące podawano lek w dawkach 2,5, 5 lub 10 mg/kg/dobę (około 2-7 razy przekraczających dawkę zalecaną dla ludzi). U szczurów płci męskiej, którym podawano 5 i 10 mg/kg/dobę stwierdzono wzrost częstości występowania gruczolaka wątrobowokomórkowego.

#### Mutageneza

Flukonazol, z aktywacją metaboliczną lub bez niej, wykazał ujemne wyniki w badaniach działania mutagennego na 4 szczepach bakterii *Salmonella typhimurium* oraz w układzie chłoniaka mysiego L5178Y. Badania cytogenetyczne *in vivo* (mysie komórki szpiku kostnego po podaniu doustnym flukonazolu) oraz *in vitro* (ludzkie limfocyty wystawione na działanie flukonazolu przy stężeniu 1000  $\mu\text{g/ml}$ ) nie wykazały mutacji chromosomowych.

#### Toksyczność wobec funkcji rozrodczych

Flukonazol nie miał wpływu na płodność szczurów obu płci, którym podawano lek doustnie w dawkach dobowych 5, 10 lub 20 mg/kg lub pozajelitowo w dawkach 5, 25 lub 75 mg/kg.

Nie stwierdzono żadnego działania na płody przy dawce 5 lub 10 mg/kg; przy dawkach 25 i 50 mg/kg oraz większych obserwowano wzrost częstości występowania zmienności anatomicznych płodów (nadliczbowe żebra, poszerzenie miedniczek nerkowych) oraz opóźnienie kostnienia. Przy dawkach w zakresie od 80 mg/kg do 320 mg/kg stwierdzono wzrost częstości obumierania zarodków oraz wad rozwojowych płodów, w tym faliste żebra, rozszczep podniebienia i patologiczne kostnienie czaszki. Przy dawce 20 mg/kg podawanej doustnie zaobserwowano nieznaczne opóźnienie początku porodu, a przy dawce 20 mg/kg i 40 mg/kg podawanej dożylnie u kilku samic zaobserwowano dystocję i wydłużenie porodu. Te zaburzenia porodowe znalazły odzwierciedlenie w nieznacznym wzroście liczby martwych urodzeń i zmniejszeniu przeżywalności poporodowej przy tych poziomach dawek. Taki wpływ na poród jest zgodny ze swoistym dla klasy działaniem obniżającym stężenie estrogenów przy

dużych dawkach flukonazolu. U kobiet leczonych flukonazolem nie zaobserwowano takiej zmiany stężenia hormonów (patrz punkt 5.1).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

W nienaruszonym opakowaniu:  
2 lata

#### Po pierwszym otwarciu opakowania

Produkt leczniczy należy użyć bezpośrednio po pierwszym otwarciu opakowania. Patrz również punkt 6.6.

Po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną mieszanin z roztworami wymienionymi poniżej przez 72 godziny w temperaturze 25°C

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy rozcieńczyć bezpośrednio przed użyciem. Jeśli roztwór nie zostanie użyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za jego przechowywanie i warunki przed użyciem ponosi użytkownik. Okres przechowywania nie powinien zasadniczo przekraczać 24 godzin w temperaturze 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie odbywa się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać.

#### Po pierwszym otwarciu (rozcieńczeniu)

Warunki przechowywania po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fluconazole B. Braun 2 mg/ml dostępny jest w butelkach wykonanych z polietylenu o małej gęstości (LDPE), zawierających: 50 ml, 100 ml, 200 ml.

Wielkość opakowania: 10, 20 lub 50 butelek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości**

Niniejszy produkt leczniczy przeznaczony jest do jednorazowego użytku. Po użyciu pustą butelkę oraz wszelkie pozostałości produktu należy wyrzucić. Nie zlewać zawartości z częściowo zużytych butelek.

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

Przed użyciem należy obejrzeć czy produkt nie zawiera cząsteczek i przebarwień. Do użycia nadaje się wyłącznie roztwór niezawierający nierozpuszczalnych cząsteczek. Nie stosować, jeśli opakowanie jest uszkodzone.

Nie należy łączyć ze sobą butelek. Może to prowadzić do powstania zatoru powietrznego, wskutek przedostania się powietrza z pierwszej butelki przed zakończeniem podawania leku z drugiej.

Roztwór należy podawać za pomocą jałowego sprzętu, z zachowaniem technik aseptyki. Przed rozpoczęciem podawania należy zalać zestaw do infuzji roztworem w celu zapobieżenia przedostaniu się powietrza do zestawu.

Produkt Fluconazole B. Braun 2 mg/ml należy podawać w infuzji dożylniej o prędkości nieprzekraczającej 10 ml/min.

Produkt Fluconazole B. Braun 2 mg/ml jest zgodny z następującymi roztworami:

- a) roztwór glukozy do infuzji 200 mg/ml (jeśli jest dostępny)
- b) roztwór Ringera do infuzji
- c) roztwór Hartmanna, roztwór Ringera z mleczanem (jeśli jest dostępny)
- d) roztwór chlorku potasu 20 mEq/l w roztworze glukozy 50 mg/ml (jeśli jest dostępny)
- e) roztwór wodorowęglanu sodu do infuzji 84 mg/ml (8,4%) (jeśli jest dostępny)
- f) roztwór chlorku sodu do infuzji 9 mg/ml (0,9%)
- g) roztwór Sterofundin ISO do infuzji (jeśli jest dostępny)

Flukonazol może być podawany przez założony przewód do wlewów razem z wyżej wymienionymi płynami. Nie zaleca się mieszania przed wlewem z innymi produktami leczniczymi, chociaż nie zaobserwowano swoistych niezgodności.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen, Niemcy

*Adres pocztowy:*  
34209 Melsungen, Niemcy

Tel.: +49-5661-71-0  
Faks: +49-5661-71-45 67

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

Pozwolenie nr 15636

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2009-06-17  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2015-05-25

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2024-02-22