

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazole Redibag 2 mg/ml, roztwór do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).
50 ml roztworu do infuzji zawiera 100 mg flukonazolu.
100 ml roztworu do infuzji zawiera 200 mg flukonazolu.
200 ml roztworu do infuzji zawiera 400 mg flukonazolu.

Substancje pomocnicze:

1 ml zawiera 9 mg chlorku sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Rozwór przezroczysty, bezbarwny i zasadniczo bez nierozpuszczalnych zanieczyszczeń.

Rozwór jest izoosmotyczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Candida*, *Cryptococcus spp.* i inne wrażliwe gatunki drożdżaków, szczególnie:

- Ogólnoustrojowa kandydoza (w tym rozsiane głębokie zakażenia i zapalenie otrzewnej)
- Ciężka kandydoza błon śluzowych (w tym kandydoza części ustnej gardła, kandydoza przełyku i nieinwazyjna kandydoza oskrzelowo-płucna), jeśli leczenie doustne nie jest możliwe
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych u dorosłych
- Zapobieganie ciężkim zakażeniom *Candida* (szczególnie *Candida albicans*) u pacjentów z neutropenią występującą po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Należy wziąć pod uwagę obowiązujące zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych. Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbki do badań mikrobiologicznych w celu potwierdzenia, że zastosowane leczenie jest odpowiednie (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania i punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne)

U niektórych pacjentów z ciężkim kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych odpowiedź mikologiczna podczas leczenia flukonazolem może być wolniejsza niż podczas stosowania innych sposobów leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Leczenie grzybic, wywołanych przez *Candida* i inne wrażliwe gatunki drożdżaków, szczególnie:

- Ogólnoustrojowa kandydoza (w tym rozsiane głębokie zakażenia i zapalenie otrzewnej)
- Ciężka kandydoza błon śluzowych (w tym kandydoza części ustnej gardła, kandydoza przełyku i nieinwazyjna kandydoza oskrzelowo-płucna), jeśli leczenie doustne nie jest możliwe

Należy wziąć pod uwagę obowiązujące zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwgrzybiczych. Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbki do badań mikrobiologicznych w celu potwierdzenia, że zastosowane leczenie jest odpowiednie (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania i punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne)

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie flukonazolem powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Dawka zależy od rodzaju i nasilenia zakażenia. Leczenie zakażeń wymagające stosowania wielokrotnych dawek musi być kontynuowane do momentu, w którym wskaźniki kliniczne lub badania laboratoryjne potwierdzą ustąpienie czynnego zakażenia. Niewystarczający czas trwania leczenia może spowodować nawrót czynnego zakażenia.

Flukonazol jest również dostępny w postaci doustnej. Tak szybko jak jest to możliwe należy zmienić pacjentowi drogę podania z dożylną na doustną. Nie jest konieczna zmiana dawki dobowej flukonazolu podczas zmiany drogi podania z dożylną na doustną.

Dorośli

Zalecenia dotyczące dawkowania - patrz Tabela 1.

Pacjenci w podeszłym wieku

Jeśli nie występują zaburzenia czynności nerek, należy stosować zwykłą dawkę dla dorosłych. Patrz Tabela 1.

Tabela 1. Zalecane dawki dla pacjenta dorosłego leczonego drogą doustną
 Leczenie flukonazolem powinno być rozpoczęte przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych

Wskazania	Początkowa dawka dobową (mg)	Kolejne dawki dobowe (mg)	Zalecany czas trwania leczenia	Dodatkowe informacje
Kandydoza ogólnoustrojowa Kandydemia, rozsiana kandydoza i inne postaci inwazyjnego zakażenia drożdżakowego	400-800	200 – 400	Zależny od odpowiedzi klinicznej	Wybierając dawkę należy uwzględnić schematy oporności miejscowej na flukonazol (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). Jeśli wrażliwość czynnika chorobotwórczego nie została jeszcze ustalona, należy rozważyć zastosowanie większej dawki. W większości przypadków może być najbardziej wskazane zastosowanie pierwszego dnia dawki nasycającej 800 mg, a następnie 400 mg na dobę.
Kandyduria	100	100	14-30 dni	
Cieźka kandydoza błon śluzowych: - Kandydoza jamy ustnej i gardła - Inne zakażenia drożdżakowe błon śluzowych (oprócz kandydozy narządów płciowych)	100 100	100 100	7 – 14 dni 14 - 30 dni	Stosować jedynie wtedy, gdy stosowanie doustne nie jest możliwe. W niektórych przypadkach może być konieczne zastosowanie dawki większej niż 100 mg i dłużej trwające leczenie. Ustalając czas trwania leczenia podtrzymującego u pacjentów z AIDS należy uwzględnić zwiększone ryzyko oporności na flukonazol.
Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych: - Leczenie początkowe - Zapobieganie nawrotom u pacjentów z AIDS	400	200-400 200	Zwykle 6-8 tygodni Patrz dodatkowe informacje	Czas trwania leczenia będzie zależał od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Ustalając czas trwania leczenia podtrzymującego u pacjentów z AIDS należy uwzględnić zwiększone ryzyko oporności na flukonazol (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne). U pacjentów z AIDS może okazać się konieczne podawanie leku całe życie.
Zapobieganie ciężkim zakażeniom <i>Candida</i>: U pacjentów z neutropenią po przeszczepie szpiku kostnego	400	400	Patrz dodatkowe informacje	Podawanie flukonazolu należy zacząć kilka dni przed spodziewanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez siedem dni od chwili, kiedy liczba neutrofili przewyższy 1000 komórek na mm ³ .

Dzieci

Preparatu Fluconazole Redibag 2 mg/ml roztwór do infuzji dożylniej nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat, chyba że jest to jedyny dostępny sposób leczenia, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nie zostało wystarczająco dowiedzione w tej grupie pacjentów.

Zalecenia dotyczące dawkowania - patrz Tabela 2.

Tak jak w przypadku podobnych zakażeń u dorosłych, czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej. Należy pamiętać, że ze względu na wolniejszy proces wydalania u noworodków, zwiększają się przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami.

Istnieją pewne dane farmakokinetyczne na poparcie sposobu dawkowania u noworodków (patrz punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci leczonych drogą dożylną

Grupa wiekowa	Wskazania	Zalecane dawkowanie	Dodatkowe informacje
<i>Noworodki</i>	Uwaga: Dane farmakokinetyczne dotyczące dawkowania u noworodków są ograniczone		
w wieku 2 tygodni lub młodsze	Wszystkie wskazania wymienione poniżej	6–12 mg/kg mc. co 72 godziny	U dzieci w pierwszych 2 tygodniach życia nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 72 godziny.
w wieku od 3 do 4 tygodni	Wszystkie wskazania wymienione poniżej	6–12 mg/kg mc. co 48 godzin	U dzieci w wieku od 3 do 4 tygodni nie należy przekraczać dawki 12 mg/kg mc., podawanej co 48 godzin.
<i>Dzieci w wieku od 4 tygodni</i>	Uwaga: U dzieci w wieku do 5 lat nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 400 mg.		
	Kandydoza ogólnoustrojowa	6–12 mg/kg mc./dobę	Pierwszego dnia może być podana dawka nasycająca 6 mg/kg mc., w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi.
	Kandydoza błon śluzowych	3 mg/kg mc./dobę	

Pacjenci (dorośli i dzieci) z zaburzoną czynnością nerek

Patrz Tabela 1 i 3.

Flukonazol jest wydalany w postaci niezmienionej głównie z moczem.

Zmiana dawki pojedynczej nie jest konieczna (Tabela 1)

W przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek początkowo stosuje się dawki wielokrotne od 100 mg do 400 mg, dawkę dobową (w zależności od wskazań terapeutycznych) należy ustalić na podstawie informacji przedstawionych w Tabeli 3.

Farmakokinetyka flukonazolu nie była badana u dzieci z niewydolnością nerek.

Tabela 3. Wymagane zmiany dawkowania, po zastosowaniu dawki początkowej, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek
(W zależności od stanu klinicznego może być konieczna kolejna modyfikacja dawki)

Klirens kreatyniny (ml/minutę)	Procent zalecanej dawki
> 50	Zwykłe dawkowanie (100%)
11-50	Połowa zwykle stosowanej dawki (50%)
Pacjenci dializowani	Dawka pojedyncza po każdej sesji dializy

Interakcje powodujące konieczność modyfikacji dawki

W przypadku, gdy jest proponowane jednoczesne stosowanie ryfampicyny lub hydrochlorotiazydu, konieczne mogą być zmiany schematów dawkowania przedstawionych w tabelach 1 do 3. Szczegółowe informacje przedstawiono w punkcie 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

Sposób podawania

Tylko do stosowania w postaci infuzji dożylniej.

Flukonazol jest rozpuszczony w izotonicznym roztworze chlorku sodu, z zawartością elektrolitów Na^+ 154 mmol i Cl^- 154 mmol na 1000 ml, i może być stosowany bezpośrednio jako infuzja. Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania. U dorosłych szybkość infuzji nie powinna przekraczać 20 mg (10 ml) / minutę.

U dzieci zaleca się aby szybkość infuzji nie przekraczała 10 mg (5 ml) / minutę.

U wcześniaków czas infuzji powinien być nie krótszy niż 15 minut.

U pacjentów wymagających ograniczeń odnośnie sodu lub płynów, trzeba wziąć pod uwagę szybkość infuzji ze względu na zawartość we flukonazolu roztworu soli. W takich przypadkach infuzja musi być spowolniona.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na flukonazol, inne pochodne z grupy azoli lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Flukonazolu nie należy stosować równocześnie z lekami wydłużającymi odstęp QT i metabolizowanymi przez CYP3A4, takimi jak cyzapryd, astemizol, terfenadyna, pimozyd i chinidyna.

Patrz również punkty 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania oraz 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dowiedziano, że u niektórych pacjentów z kryptokokowym zapaleniem płuc odpowiedź mikologiczna podczas leczenia flukonazolem może być wolniejsza niż podczas leczenia amfoterycyną B w skojarzeniu z flucytozyną. Należy brać to pod uwagę wybierając sposób leczenia pacjentów z ciężkim kryptokokowym zapaleniem opon mózgowych.

W przypadku niektórych pacjentów, zwłaszcza z ciężkimi chorobami zasadniczymi, takimi jak AIDS i rak, podczas leczenia flukonazolem obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań hematologicznych, czynności wątroby, nerek i innych parametrów biochemicznych, lecz ich znaczenie kliniczne i związek z leczeniem nie jest pewny.

Ponieważ nie można wykluczyć związku przyczynowego z flukonazolem, należy obserwować, czy u pacjentów, u których podczas leczenia flukonazolem wystąpiły nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, nie dochodzi do poważniejszego uszkodzenia wątroby. Podawanie flukonazolu należy przerwać, jeśli podczas leczenia wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe charakterystyczne dla chorób wątroby.

W rzadkich przypadkach raportowano o przypadkach ciężkiej hepatotoksyczności, w tym o zgonie, przede wszystkim u pacjentów z ciężkimi chorobami pierwotnymi. Nie zaobserwowano żadnego oczywistego związku pomiędzy hepatotoksycznością a całkowitą dawką dobową flukonazolu, czasem trwania leczenia, płcią i wiekiem pacjentów. Należy ściśle obserwować pacjentów, u których podczas leczenia stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub znaczące zwiększenie już wcześniej nieprawidłowych wartości. Oceniając bilans korzyści do ryzyka należy wziąć pod uwagę ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby w przypadku kontynuacji leczenia u pacjentów, u których zwiększyła się aktywność enzymów wątrobowych w trakcie leczenia flukonazolem. W większość przypadków nieprawidłowości były przemijające i ustępowały po przerwaniu leczenia. Flukonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Dawkę flukonazolu należy zmniejszyć u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Stwierdzono związek niektórych azoli z wydłużeniem odstępu QT, prowadzącym do ciężkiej arytmii serca. Podczas leczenia flukonazolem zgłaszano rzadkie przypadki częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes.

Choć oficjalnie nie ustalono związku flukonazolu z wydłużeniem odstępu QT, lek należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występuje ryzyko arytmii, np.:

- wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QT,
- kardiomiopatia, szczególnie w przypadku niewydolności serca,
- klinicznie znacząca (obejmująca zatokę) bradykardia,
- istniejące arytmie objawowe,
- jednocześnie stosowane leki przeciwarytmiczne klasy IA lub klasy III, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT. Pacjenta należy ściśle monitorować, łącznie z monitorowaniem EKG (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania i 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji)
- jednocześnie stosowane leki nie metabolizowane przez CYP3A4, ale powodujące wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Wykazano, że halofantryna wydłuża odstęp QTc, po podaniu w zalecanej dawce terapeutycznej, i jest substratem CYP3A4 (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Zaburzenia stężeń elektrolitów, takie jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia, należy skorygować przed rozpoczęciem leczenia flukonazolem.

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano u pacjentów reakcje skórne ze złuszczeniem, np. zespół Stevensa-Johnsona i martwicę toksyczno-rozplywną naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej podatni na występowanie ciężkich reakcji skórnych na wiele produktów leczniczych. Jeśli u pacjentów z inwazyjnymi układowymi zakażeniami grzybiczymi wystąpi wysypka, należy ich uważnie obserwować oraz przerwać leczenie flukonazolem, jeśli pojawią się zmiany pęcherzowe lub rumień wielopostaciowy.

W rzadkich przypadkach zgłaszano, podobnie jak w przypadku innych związków azolowych, anafilaksję i reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

U kobiet w wieku rozrodczym, jeśli wskazanie jest leczenie długotrwałe, należy rozważyć stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6 Ciąża i laktacja).

Należy uwzględnić zawartość sodu w przypadku osób na diecie o kontrolowanej zawartości sodu (ubogosodowej) lub z ograniczoną podażą płynów:

- 50 ml zawiera 7,7 mmol (177 mg) sodu.
- 100 ml zawiera 15,4 mmol (354 mg) sodu.
- 200 ml zawiera 30,8 mmol (709 mg) sodu.

Patrz również punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Zgłaszano interakcje w następstwie jednoczesnego stosowania flukonazolu z:

Poniższe leki są szczególnie przeciwwskazane do jednoczesnego stosowania (patrz również punkt 4.3 Przeciwwskazania):

- **Astemizol (substrat CYP3A4).** Podawanie flukonazolu z astemizolem może prowadzić do wydłużenia odstępu QT, ciężkiej arytmii komorowej, wielokształtnego częstoskurczu komorowego - torsades de pointes oraz zatrzymania akcji serca (patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania).
- **Cyzapryd (substrat CYP3A4).** Raportowano o przypadkach zaburzeń serca, w tym częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes, u pacjentów otrzymujących flukonazol razem z cyzaprydem. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z cyzaprydem jest przeciwwskazane.
- **Terfenadyna (substrat CYP3A4, z flukonazolem w dawce 400 mg lub większej).** Ze względu na wystąpienie ciężkich zaburzeń rytmu serca, wtórnie do wydłużenia odstępu QTc u pacjentów otrzymujących leki azolowe razem z terfenadyną, przeprowadzono badania interakcji. W badaniu z zastosowaniem 200 mg flukonazolu na dobę nie wykazano wydłużenia odstępu QTc. Inne badanie z zastosowaniem 400 mg i 800 mg flukonazolu na dobę wykazało, że flukonazol w dawce 400 mg na dobę lub w większej powoduje znaczne zwiększenie stężenia terfenadyny w osoczu, jeśli oba produkty lecznicze są przyjmowane jednocześnie. Jednoczesne stosowanie terfenadyny oraz flukonazolu w dawce 400 mg na lub większej jest przeciwwskazane. W przypadku stosowania dawek flukonazolu poniżej 400 mg, należy ściśle kontrolować pacjenta.

Produkty lecznicze mogące wpływać na metabolizm i wydalanie flukonazolu

- **Hydrochlorotiazyd.** W badaniu farmakokinetycznym interakcji z udziałem zdrowych ochotników, którzy otrzymywali jednocześnie flukonazol i wielokrotne dawki hydrochlorotiazydu, stężenie flukonazolu w osoczu zwiększyło się o 40%. Nawet jeśli na skutek takiego wzrostu nie nastąpi konieczność zmiany dawkowania flukonazolu u pacjentów otrzymujących leki moczopędne, lekarz przepisujący lek powinien mieć tego świadomość.
- **Ryfampicyna (induktor CYP 450).** Jednoczesne przyjmowanie flukonazolu i ryfampicyny powoduje zmniejszenie pola pod krzywą AUC flukonazolu o 25% i skrócenie okresu półtrwania flukonazolu o 20%. W przypadkach planowanego stosowania ryfampicyny należy rozważyć odpowiednią zmianę (zwiększenie) dawki flukonazolu.

Wpływ, jaki flukonazol może wywierać na metabolizm innych produktów leczniczych

Flukonazol jest silnym inhibitorem izoenzymu 2C9 cytochromu P450 (CYP) oraz umiarkowanym inhibitorem CYP3A4. Oprócz obserwowanych (udokumentowanych) interakcji, wymienionych poniżej, istnieje ryzyko zwiększonych stężeń w osoczu leków metabolizowanych przez CYP2C9 lub CYP3A4 (np. alkaloidy sporyszu i chinidyna), jeśli są podawane jednocześnie z flukonazolem. Dlatego też połączenia tych leków należy stosować z rozwagą, a pacjenta należy uważnie obserwować. Ze względu na długi okres półtrwania flukonazolu jego działanie hamujące enzymy może utrzymywać się przez 4 do 5 dni od zakończenia leczenia flukonazolem.

- **Alfentanil (substrat CYP3A4).** Jednoczesne dożylnie podawania flukonazolu w dawce 400 mg oraz alfentanilu w dawce 20 mikrogramów/kg mc. zdrowym ochotnikom zwiększyło pole pod krzywą AUC_{10} alfentanilu około dwukrotnie oraz zmniejszyło klirens o 55%, prawdopodobnie poprzez hamowanie CYP3A4. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków może być konieczne dostosowanie dawki.
- **Amitryptylina:** Opisano kilka przypadków wystąpienia zwiększonego stężenia amitryptyliny oraz objawów toksyczności trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych podczas podawania amitryptyliny razem z flukonazolem. W przypadku jednoczesnego podawania z nortryptyliną, aktywnym metabolitem amitryptyliny, raportowano o zwiększeniu stężenia nortryptyliny. Ze względu na ryzyko toksyczności amitryptyliny, należy rozważyć monitorowanie stężenia amitryptyliny; może być konieczne dostosowanie dawki.
- **Leki przeciwzakrzepowe (substrat CYP2C9).** Wykazano, że jednoczesne zażywanie flukonazolu podczas leczenia warfaryną wydłuża czas protrombinowy, nawet do dwukrotnej wartości pierwotnej. Jest to prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem metabolizowania warfaryny z udziałem CYP2C9. U pacjentów przyjmujących pochodne kumaryny musi być ściśle monitorowany czas protrombinowy.
- **Leki przeciwwirusowe (substrat CYP3A4).** Istnieją doniesienia o zwiększonych stężeniach w surowicy po jednoczesnym stosowaniu flukonazolu z lekami przeciwwirusowymi, takimi jak newirapina.
- **Benzodiazepiny (substrat CYP3A4)** Jednoczesne doustne przyjmowanie flukonazolu w dawce 400 mg i midazolamu w dawce 7,5 mg powoduje zwiększenie pola pod krzywą AUC i okresu półtrwania midazolamu odpowiednio 3,7-krotnie i 2,2-krotnie. Podanie doustne flukonazolu w dawce 100 mg jednocześnie z triazolamem w dawce 0,25 mg, powoduje zwiększenie pola pod krzywą AUC i okresu półtrwania triazolamu, odpowiednio 2,5-krotnie i 1,8-krotnie. W przypadku jednoczesnego stosowania z flukonazolem obserwowano nasilone i przedłużone działanie triazolamu. U pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie jednocześnie benzodiazepiny i flukonazolu, należy rozważyć zmniejszenie dawki benzodiazepiny, a pacjentów należy ściśle kontrolować.
- **Antagoniści kanału wapniowego (substrat CYP3A4).** Niektóre leki z grupy dihydropirydyny, będące antagonistami kanału wapniowego, takie jak nifedypina, isradypina, nikardypina, amlodypina oraz felodypina są metabolizowane z udziałem CYP3A4. Istnieją doniesienia na temat rozległych obrzęków obwodowych, zawrotów głowy, niedociśnienia, bólu głowy, zaczerwienienia twarzy i (lub) zwiększonych stężeń antagonistów kanału wapniowego w surowicy krwi, nasilających się po jednoczesnym podawaniu związku azolowego - itrakonazolu z felodypiną, isradypiną lub nifedypiną. Dlatego też jest możliwa podobna interakcja z flukonazolem.
- **Karbamazepina (substrat CYP3A4).** W przypadku jednoczesnego stosowania flukonazolu i karbamazepiny donoszono o zwiększonym stężeniu karbamazepiny w surowicy.

- **Celekoksyb (substrat CYP2C9).** W badaniu klinicznym flukonazol podawany w dawce 200 mg na dobę razem z celekoksybem w dawce 200 mg spowodował zwiększenie stężenia maksymalnego (C_{maks}) i pola pod krzywą AUC celekoksybu odpowiednio o 68% i 134%. Interakcja ta jest prawdopodobnie wynikiem hamowania cytochromu P430 2C9, biorącego udział w metabolizmie celekoksybu. U pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i celekoksyb zaleca się zmniejszenie dawki celekoksybu o 50%.
- **Cyklosporyna (substrat CYP3A4).** Klinicznie znaczące interakcje z cyklosporyną wystąpiły w przypadku zastosowania flukonazolu w dawkach 200 mg i większych. W badaniach farmakokinetycznych u pacjentów po przeszczepie nerki, którzy otrzymywali 200 mg flukonazolu na dobę i 2,7 mg/kg mc./dobę cyklosporyny wystąpiło 1,8-krotne zwiększenie pola pod krzywą AUC i 55% zwiększenie klirensu cyklosporyny. Monitorowanie stężenia cyklosporyny w osoczu jest zalecane u pacjentów otrzymujących flukonazol.
- **Didanozyna.** Jednoczesne podawanie didanozyny i flukonazolu nie wpływa, jak się wydaje, na farmakokinetykę i działanie didanozyny. Pomocna może być zmiana czasu podawania flukonazolu tak, aby poprzedzał przyjmowanie didanozyny.
- **Halofantryna (substrat CYP3A4).** Leki hamujące CYP3A4 powodują zahamowanie metabolizmu halofantryny i mogą spowodować wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny nie jest zalecane.
- **Inhibitory reduktazy HMG-CoA (substrat CYP2C9 lub CYP3A4).** W przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA metabolizowanych przez CYP3A4 takich, jak atorwastatyna lub symwastatyna, bądź przez CYP2C9 takich, jak fluwastatyna, zwiększa się ryzyko miopatii. W przypadku fluwastatyny może występować indywidualne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) do 200% w wyniku interakcji między fluwastatyną i flukonazolem. Należy zachować ostrożność, jeśli jednoczesne podawanie flukonazolu i inhibitorów reduktazy HMG-CoA uważa się za konieczne. Może być wówczas niezbędne zmniejszenie dawki inhibitora reduktazy HMG-CoA. Należy obserwować czy u pacjentów nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy miopatii lub rozpadu mięśni prążkowanych (rabdomilizy) i kontrolować aktywność kinazy kreatyny (CK). Leczenie HMG-CoA należy przerwać, jeśli aktywność CK wykazuje znaczne zwiększenie lub jeśli stwierdzono bądź podejrzewa się miopatię lub rozpad mięśni prążkowanych.
- **Losartan (substrat CYP2C9).** Flukonazol hamuje przemianę losartanu do czynnego metabolitu (E-3174), który w znacznym stopniu warunkuje antagonizm receptora angiotensyny II w przebiegu leczenia losartanem. Jednoczesne leczenie flukonazolem może prowadzić do zwiększonego stężenia losartanu i zmniejszonego stężenia czynnego metabolitu. Zaleca się stałe monitorowanie nadciśnienia u pacjentów przyjmujących oba te leki.
- **Metadon (substrat CYP3A4).** Istnieją doniesienia o nasilonym działaniu metadonu w wyniku jego jednoczesnego stosowania z flukonazolem. Jedno badanie farmakokinetyczne wykazało zwiększenie średnio o 35% pola pod krzywą AUC metadonu.
- **Doustne środki antykoncepcyjne.** Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyki z zastosowaniem złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych i wielokrotnych dawek flukonazolu. Nie stwierdzono żadnego znaczącego wpływu na stężenie żadnego z hormonów podczas podawania 50 mg flukonazolu. Flukonazol podawany w dawce 200 mg na dobę zwiększał pole pod krzywą AUC etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Dlatego też jest mało prawdopodobne, aby stosowanie wielokrotnych dawek flukonazolu wpływało na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.
- **Fenytoina (substrat CYP2C9).** Jednoczesne podawanie flukonazolu i fenytoiny może zwiększać stężenie fenytoiny w klinicznie znaczącym stopniu. Przyjęcie flukonazolu w dawce 200 mg

jednocześnie z fenytoiną podaną dożylnie w dawce 250 mg zwiększyło pole pod krzywą AUC fenytoiny o 75%, a C_{min} o 128%. Jeśli jest konieczne podawanie obu leków jednocześnie, stężenie fenytoiny należy monitorować, a jej dawkę dostosować tak, aby utrzymać stężenie terapeutyczne i uniknąć stężenia toksycznego.

- **Prednizon (substrat CYP3A4).** U pacjenta po przeszczepie wątroby wystąpił przełom nadnerczowy po przerwaniu trzymiesięcznego cyklu leczenia flukonazolem. Odstawienie flukonazolu prawdopodobnie spowodowało zwiększenie aktywności CYP3A4 i w następstwie przyspieszenie rozkładu prednizonu. Należy dokładnie obserwować czy u długotrwale leczonych flukonazolem i prednizonem pacjentów nie występują objawy niewydolności kory nadnerczy po odstawieniu flukonazolu.
- **Ryfabutyna (substrat CYP3A4).** Zgłaszano przypadki interakcji między flukonazolem i ryfabutiną, powodujące zwiększenie stężenia ryfabutyny w surowicy krwi. Zgłaszano przypadki zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów otrzymujących oba powyższe leki. Pacjentów otrzymujących jednocześnie ryfabutinę i flukonazol należy dokładnie obserwować.
- **Pochodne sulfonilomocznika (substrat CYP2C9).** Wykazano, że flukonazol u zdrowych ochotników wydłuża okres półtrwania w surowicy krwi jednocześnie podanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd i tolbutamid). Flukonazol i pochodne sulfonilomocznika do stosowania doustnego można podawać pacjentom z cukrzycą, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia hipoglikemii. Należy ściśle monitorować stężenie glukozy we krwi.
- **Takrolimus i syrolimus (substrat CYP3A4).** Jednoczesne przyjmowanie flukonazolu (w dawce 100 mg lub 200 mg) oraz takrolimusu w dawce 0,15 mg/kg mc. zwiększało C_{min} takrolimusu odpowiednio 1,4 i 3,1-krotnie. Raportowano o przypadkach toksycznego wpływu na nerki u pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i takrolimus. Choć nie przeprowadzono żadnych badań interakcji flukonazolu i syrolimusu można oczekiwać podobnej interakcji jak z takrolimusem. U pacjentów otrzymujących jednocześnie z flukonazolem takrolimus lub syrolimus należy uważnie kontrolować stężenia w osoczu takrolimusa i syrolimusa oraz ich toksyczność.
- **Teofilina.** Przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni spowodowało zmniejszenie o 18% średniego klirensu teofiliny w osoczu krwi. Należy ściśle obserwować pacjentów, którzy w trakcie leczenia flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub którzy w inny sposób są narażeni na zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, i w razie konieczności odpowiednio zmodyfikować dawkę teofiliny.
- **Trimetreksat.** Flukonazol może hamować metabolizm trimetreksatu, powodując zwiększenie stężenia trimetreksatu w osoczu krwi. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obu leków, należy uważnie kontrolować stężenie w osoczu krwi oraz toksyczność trimetreksatu.
- **Ksantyny, inne leki przeciwpadaczkowe i izoniazyd.** Należy prowadzić dodatkową obserwację pacjenta, jeśli jednocześnie stosuje się ksantyny, inne leki przeciwpadaczkowe i izoniazyd.
- **Zydowudyna.** Badania interakcji wykazały, że jeśli zydowudyna jest przyjmowana wraz z flukonazolem w dawce 200 mg lub 400 mg na dobę, wartości pola pod krzywą AUC zydowudyny mogą zwiększyć się o 20% do 70%, prawdopodobnie w wyniku hamowania przemiany do glukuronidu. Należy obserwować czy u pacjentów przyjmujących oba te leki nie występują działania niepożądane związane z zydowudyną.

Inne interakcje z produktami leczniczymi

- **Amfoterycyna B.** Badania na zwierzętach *in vitro* oraz *in vivo* wykazały antagonizm między amfoterycyną B i pochodnymi azoli. Mechanizm działania imidazoli polega na hamowaniu syntezy ergosterolu w błonach komórkowych grzybów. Amfoterycyna B wiąże się ze sterolami w błonach komórkowych i zmienia jej przepuszczalność. Kliniczny wpływ tego antagonizmu jest nadal nieznany, a podobny efekt może występować w przypadku kompleksu amfoterycyny B i siarczanu cholesterolu.
- **Leki powodujące wydłużenie odstępu QT.** Raportowane przypadki wskazują, że flukonazol może indukować wydłużenie odstępu QT, prowadząc do ciężkiej arytmii serca. Pacjentów leczonych jednocześnie flukonazolem i innymi lekami wydłużającymi odstęp QT należy uważnie obserwować, ponieważ nie można wykluczyć działania addycyjnego.

Badania interakcji wykazały, że nie występuje żadna klinicznie znacząca zmiana wchłaniania flukonazolu po radioterapii całego ciała związanej z transplantacją szpiku kostnego.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Z danych otrzymanych z kilkuset zastosowań pojedynczych lub wielokrotnych dawek standardowych (poniżej 200 mg/dobę) w okresie pierwszego trymestru ciąży, nie wynika szkodliwe działanie na płód.

Istnieją doniesienia o mnogich wadach wrodzonych (w tym krótkogłowość, dysplazja uszu, gigantyzm kości czołowej, wyginanie kości udowych oraz kościorost kości promieniowej i ramiennej) u dzieci, których matki były leczone przez 3 miesiące lub dłużej dużymi dawkami (od 400 mg/dobę do 800 mg/dobę) flukonazolu z powodu kokcydiodiomikoz. Związek między wstępowaniem tych działań a flukonazolem nie jest jasny.

Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Flukonazolu w dawkach standardowych oraz w leczeniu krótkotrwałym nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne. Flukonazolu w dużych dawkach i (lub) w leczeniu długotrwałym nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne (w zakażeniach zagrażających życiu). Ze względu na potencjalnie teratogenne działanie preparatu, kobiety w wieku rozrodczym podczas leczenia muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Laktacja

Flukonazol przenika do mleka kobiecego w stężeniach mniejszych od stężeń w osoczu. Karmienie piersią można kontynuować po pojedynczej dawce standardowej 200 mg flukonazolu lub mniejszej. Nie zaleca się karmienia piersią po wielokrotnych lub dużych dawkach flukonazolu.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Doświadczenie w stosowaniu flukonazolu wskazuje, że mało prawdopodobne jest zaburzenie zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych mogą wystąpić działania niepożądane (np. zawroty głowy lub drgawki) (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

4.8. Działania niepożądane

W badaniach klinicznych działania niepożądane wystąpiły maksymalnie u 10% pacjentów. U około 1% pacjentów przerwano leczenie ze względu na działania niepożądane.

W trakcie badań klinicznych u 4 048 pacjentów otrzymujących flukonazol przez siedem dni lub dłużej odnotowano następujące, związane z leczeniem, działania niepożądane

Układy i narządy	Bardzo często >1/10	Często >1/100, <1/10	Niezbyt często >1/1 000, <1/100	Rzadko >1/10 000, <1/1 000
Krew i układ chłonny			Niedokrwistość	
Układ immunologiczny				Anafilaksja
Psychika			Bezsennaś Senność	
Ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy		Ból głowy	Drgawki Zawroty głowy, w tym pochodzenia błędnikowego Parestezje Drżenie	
Autonomiczny układ nerwowy			Suchość jamy ustnej Zwiększona potliwość	
Narządy zmysłów			Zaburzenia smaku	
Układ pokarmowy		Nudności Wymioty Ból brzucha Biegunka	Brak łaknienia Zaparcia Niestrawność Wzdęcia z oddawaniem gazów	
Wątrobę i drogi żółciowe		Klinicznie istotne zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i fosfatazy alkalicznej	Zastój żółci Zniszczenie komórek wątrobowych Żółtaczkę Klinicznie istotne zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej	Martwica wątroby
Skóra z przydatkami		Wysypka skórna	Świąd	Zaburzenie skóry ze złuszczeniem (zespół Stevensa- Johnsona)
Układ mięśniowo- szkieletowy Zaburzenia ogólne			Ból mięśni Zmęczenie Złe samopoczucie Astenia Gorączka	

Działania niepożądane występowały częściej u pacjentów zakażonych wirusem HIV (21%) niż u pacjentów nie zakażonych wirusem HIV (13%). Jednakże profil działań niepożądanych zarówno u pacjentów zakażonych, jak i nie zakażonych wirusem HIV, był podobny.

Dodatkowo wystąpiły następujące działania niepożądane, których związek przyczynowy ze stosowaniem leku jest niepewny (np. otwarte badania kliniczne, doświadczenia po wprowadzeniu leku na rynek):

Klasyfikacja układów i narządów

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Działania niepożądane

Zakażenia opornymi drobnoustrojami

<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Leukopenia, w tym neutropenia i agranulocytoza, trombocytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk twarzy, świąd, pokrzywka
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokalemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Drgawki
<i>Zaburzenia serca</i>	Wydłużenie odstępu QT, torsades de pointes (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania)
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie, zespół Lyell'a (martwica toksyczno-rozpływna naskórka)

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy podjąć działania wspomagające czynności życiowe i leczenie objawowe.

Flukonazol jest w większości wydalany z moczem, dlatego też wymuszona diureza może zwiększyć szybkość wydalania. Zabieg trzygodzinnej hemodializy zmniejsza stężenie flukonazolu w osoczu w przybliżeniu o 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna

Lek przeciwgrzybiczy do stosowania ogólnego, pochodna triazolu.

Kod ATC: J02 AC01

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy triazolowych leków przeciwgrzybiczych, działających przede wszystkim hamująco na wzrost grzybów. Jest silnym i wybiórczym inhibitorem syntezy grzybiczego ergosterolu, co prowadzi do ubytków w błonie komórkowej. Flukonazol działa silnie wybiórczo na enzymy cytochromu P-450 grzybów.

Mechanizm oporności

W zależności od gatunku drożdży, podstawowy mechanizm oporności na flukonazol, wspólny z innymi azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, obejmuje: zaburzenie kumulacji leku w ścianie w wyniku (I) zmienianie składu aminokwasów 14 α -demetylazy lanosterolu, (II) zwiększanie wypływu leku i zmienianie drogi biosyntezy ergosterolu. Uważa się, że w przypadku *Candida albicans* zablokowanie drogi syntezy ergosterolu przede wszystkim wynika z zablokowania C5,6-desaturazy sterolu, kodowanej przez ERG3. Chociaż w bardziej opornym gatunku *Candida glabrata* główny mechanizm nie został w pełni wyjaśniony, uważa się, że wynika z zaburzenia regulacji genów CDR (CDR1, CDR2 i MMDR1) warunkujących wpływ substancji czynnej leku z komórek. Z tego względu razem z rozwojem oporności na flukonazol rozwija się również oporność na inne azolowe leki przeciwgrzybicze. Badania wykazały w gatunku *Cryptococcus neoformans* taki sam podstawowy mechanizm oporności i że może być on zaburzony na skutek wcześniejszego narażenia na azolowe leki przeciwgrzybicze.

Podobnie dokładnie należy rozważyć stosunek korzyści z zastosowanej dawki do ryzyka rozwoju oporności podczas stosowania flukonazolu, jak i jakiegokolwiek innej chemioterapii stosowanej przeciw drobnoustrojom.

Wrażliwość przeciwgrzybicza

[Źródło: Pfaller i wsp. 2006: ARTEMIS DISK Globalne obserwacyjne badanie przeciwgrzybicze, Messer i wsp. 2006: SENTRY Przeciwbakteryjny Program Obserwacyjny
Rex JH, 2000: IDSA Praktyczne Wytyczne do leczenia zakażeń drożdżakowych]

Spektrum przeciwgrzybiczego działania flukonazolu obejmuje wiele patogenów, w tym *Candida albicans*, gatunki inne niż *Candida albicans*, *Cryptococcus spp.* i inne dermatofity.

Interpretacja wartości granicznych w przypadku *Candida spp.*:

Klasyfikacja	Minimalne stężenie hamujące MIC (µg/ml)	Gatunek	Źródło danych
Wrażliwy (S)	NMT 8	<i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. lusitanae</i> <i>C. kefyr</i> <i>C. dubliniensis</i> <i>C. pelliculosa</i>	Pfaller MA i wsp., 2006 Messer SA i wsp., 2006 Rex JH, 2000
Wrażliwość zależna od dawki (S-DD)	16-32	<i>C. glabrata</i> (ok. 17% R), <i>C. guilliermondii</i> (ok. 10% R), <i>C. famata</i> (ok. 12% R),	Pfaller MA i wsp., 2006 Messer SA i wsp., 2006 Rex JH 2000
Oporny (R)	Ponad 32	<i>C. krusei</i> <i>C. rugosa</i> <i>C. inconspicua</i> <i>C. norvegensis</i> <i>C. lipolytica</i> <i>C. zeylanoides</i>	Pfaller MA i wsp., 2006 Messer SA i wsp., 2006 Rex JH, 2000

Istnieją doniesienia o wyizolowanych opornych szczepach *Candida albicans*, pojawiających się u pacjentów z AIDS, którzy poddawani byli długotrwałemu leczeniu flukonazolem.

Cryptococcus neoformans jest w przeważającym stopniu wrażliwy na flukonazol. Szczepy z minimalnym stężeniem hamującym powyżej 32 µg/ml są uważane za oporne.

Flukonazol wykazuje minimalne działanie na gatunki *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Microsporium* i *Trichophyton* bądź nie wykazuje go wcale.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu po podaniu dożylnym i doustnym są podobne.

Flukonazol jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita biodostępność wynosi ponad 90%. Na wchłanianie po podaniu doustnym nie wpływa jednoczesne przyjmowanie pokarmu. Maksymalne stężenia w osoczu jest osiągane po upływie 0,5 do 1,5 godziny od przyjęcia dawki na czczo. Po 4 do 5 dniach podawania raz na dobę, stężenie w osoczu wynosi 90% stężenia w stanie równowagi.

Stężenie w osoczu jest proporcjonalne do dawki. Po podaniu 200 mg flukonazolu C_{maks} wynosi ok. 4,6 mg/l, a stężenie w osoczu w stanie równowagi po 15 dniach wynosi ok. 10 mg/l. Po podaniu 400 mg flukonazolu C_{maks} wynosi ok. 9 mg/l, a stężenie w osoczu w stanie równowagi po 15 dniach wynosi ok. 18 mg/l. W efekcie przyjęcia podwójnej dawki pierwszego dnia stężenie w osoczu drugiego dnia wynosi ok. 90% stężenia w stanie równowagi.

Dystrybucja:

Względna objętość dystrybucji flukonazolu odpowiada całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami osocza jest niewielkie (od 11% do 12%).

Flukonazol łatwo przenika do wszystkich badanych płynów ustrojowych. Stężenie flukonazolu w ślinie i płwocinie jest zbliżone do stężenia leku w osoczu krwi. U pacjentów z grzybiczym zapaleniem opon mózgowych stężenie flukonazolu w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 80% stężenia w osoczu krwi.

W warstwie rogowej naskórka, naskórku, skórze właściwej i pocie występują większe niż w surowicy stężenia flukonazolu. Flukonazol gromadzi się w warstwie rogowej. Na przykład, podczas stosowania w dawce 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej po dwukrotnym podaniu wynosiło 23,3 µg/g, a siedem dni od zakończenia leczenia wynosiło 7,1 µg/g.

Metabolizm:

Rozkład flukonazolu jest niewielki. Jedynie 11% dawki znaczonej izotopem jest wydalane z moczem w postaci metabolitów.

Wydalanie:

Flukonazol jest wydalany głównie przez nerki. Około 80% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Brak dowodów na obecność w organizmie metabolitów.

Średni okres półtrwania w osoczu wynosi około 30 godzin. Długi okres półtrwania w osoczu stanowi podstawę dla leczenia jedną dawką na dobę wszystkich wskazań.

Właściwości farmakokinetyczne u dzieci:

U dzieci wydalanie flukonazolu zachodzi szybciej niż u osób dorosłych.

U dzieci (po okresie noworodkowym) i dzieci w wieku od 5 do 15 lat okres półtrwania w osoczu wynosi od 15,2 do 17,6 godziny.

U wcześniaków okres półtrwania w osoczu jest krótszy (około 70 godzin), a objętość dystrybucji większa (od 1,2 l/kg mc. do 2,3 l/kg mc.) niż u dzieci urodzonych w terminie. Podczas pierwszego tygodnia po narodzinach i w okresie noworodkowym zwiększa się klirens flukonazolu w osoczu (a zmniejsza okres półtrwania w osoczu).

Nie badano właściwości farmakokinetycznych flukonazolu u dzieci z niewydolnością nerek.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksyczności ogólnej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, nie opisanego jeszcze w innych punktach ChPL.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję na szczurach zgłaszano zwiększoną częstotliwość występowania wodonercza i powiększenia miedniczki nerkowej oraz zwiększoną śmiertelność płodów. Odnotowano zwiększenie liczby odmienności anatomicznych oraz opóźnione kostnienie, a

także opóźnienie porodu oraz dystocję. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję na królikach odnotowano poronienia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Chlorek sodu

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Mimo, że nie są znane żadne specyficzne niezgodności farmaceutyczne, nie należy mieszać preparatu Fluconazole Redibag 2 mg/ml roztwór do infuzji z innymi lekami do infuzji dożylniej.

Patrz również punkt 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem lub wilgocią.
Nie zamrażać.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fluconazole Redibag 2 mg/ml roztwór do infuzji jest pakowany w elastyczny plastikowy worek do infuzji z żywic poliolefinowych. Dostępne są trzy wielkości worków: 50 ml, 100 ml oraz 200 ml. Każdy worek ma dodatkowe opakowanie w postaci aluminiowego worka zewnętrznego.

Wielkości opakowań: 10 × 50 ml, 20 × 50 ml, 10 × 100 ml, 20 × 100 ml, 10 × 200 ml lub 20 × 200 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Każdy worek jest przeznaczony wyłącznie do **jednorazowego** użycia.

Worek nadaje się do użytku jedynie wówczas, gdy roztwór jest przejrzysty i nie zawiera widocznych zanieczyszczeń oraz gdy opakowanie nie jest uszkodzone.

Nie wyjmować worka z opakowania zewnętrznego do chwili, gdy ma on być użyty.

Nie stosować plastikowych pojemników w połączeniach szeregowych. Ich stosowanie może prowadzić do zatoru powietrznego wskutek zassania zalegającego powietrza z pojemnika głównego przed zakończeniem podawania płynu z pojemnika dodatkowego.

Roztwór należy podawać za pomocą jałowego sprzętu, z zastosowaniem techniki aseptycznej. Sprzęt należy napełnić roztworem, aby zapobiec przedostaniu się powietrza do układu.

Stosowanie domieszek jest niedozwolone.

Należy wyrzucić po jednorazowym użyciu.

Wszystkie niewykorzystane porcje leku należy wyrzucić.

Nie należy podłączać ponownie częściowo opróżnionych worków.

1. Otwieranie

Worek z opakowania zewnętrznego należy wyjąć tuż przed użyciem.

Należy sprawdzić, czy nie ma drobnych wycieków, ściskając mocno wewnętrzny worek. W przypadku stwierdzenia wycieków roztwór należy wyrzucić, ponieważ może nie być jałowy.

Plastikowy worek może być w pewnym stopniu nieprzezroczysty ze względu na wchłanianie wilgoci podczas procesu sterylizacji. Jest to normalne i nie wpływa na jakość roztworu ani bezpieczeństwo stosowania. Worek stopniowo stanie się przezroczysty.

Należy sprawdzić roztwór pod względem klarowności i obecności ciał obcych. Jeśli roztwór nie jest klarowny lub zawiera ciała obce, roztwór należy wyrzucić.

2. Przygotowanie do podawania

- Do przygotowywania i podawania należy stosować materiały jałowe.
- Pojemnik należy zawiesić na dziurce zaczepu.
- Należy przymocować zestaw do podawania. Należy zapoznać się ze wszystkimi załączonymi do zestawu wskazówkami dotyczącymi podłączania, napełniania zestawu oraz podawania roztworu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Poland Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa
Polska

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO