

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Flukonazol Actavis, 50 mg, kapsułki, twarde
Flukonazol Actavis, 100 mg, kapsułki, twarde
Flukonazol Actavis, 150 mg, kapsułki, twarde
Flukonazol Actavis, 200 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg, 100 mg, 150 mg lub 200 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Flukonazol Actavis, 50 mg: każda kapsułka twarda zawiera 41 mg laktozy jednowodnej.
Flukonazol Actavis, 100 mg: każda kapsułka twarda zawiera 82 mg laktozy jednowodnej.
Flukonazol Actavis, 150 mg: każda kapsułka twarda zawiera 123 mg laktozy jednowodnej.
Flukonazol Actavis, 200 mg: każda kapsułka twarda zawiera 164 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Flukonazol Actavis, 50 mg, kapsułka twarda, żelatynowa, rozmiar „3” składa się z bładoniebieskiego wieczka i białego korpusu i wypełniona jest białym proszkiem.
Flukonazol Actavis 100 mg, kapsułka twarda, żelatynowa, rozmiar „2” składa się z jasnoniebieskiego wieczka i białego korpusu i wypełniona jest białym proszkiem.
Flukonazol Actavis 150 mg, kapsułka twarda, żelatynowa, rozmiar „1” składa się z białego wieczka i białego korpusu i wypełniona jest białym proszkiem.
Flukonazol Actavis 200 mg, kapsułka twarda, żelatynowa, rozmiar „0” składa się z niebieskiego wieczka i białego korpusu i wypełniona jest białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Flukonazol Actavis jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych (patrz punkt 5.1).

Flukonazol Actavis jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4)
- kokcydiodomykozy (patrz punkt 4.4)
- inwazyjne kandydozy
- drożdżakowe zakażenie błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, drożdżakowe zakażenie przełyku, występowanie drożdżaków w moczu oraz przewlekłe drożdżakowe zakażenia skóry i błon śluzowych
- przewlekłe zanikowe drożdżakowe zapalenie jamy ustnej (związane ze stosowaniem protez zębowych), jeśli higiena jamy ustnej lub leczenie miejscowe są niewystarczające
- drożdżycę pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające
- drożdżakowe zapalenie żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające

- grzybice skóry w tym grzybica stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry i zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego
- grzybica paznokci (*onychomikoza*), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Flukonazol Actavis jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w zapobieganiu następującym zakażeniom:

- nawroty kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów
- nawroty drożdżakowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła lub przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów
- zmniejszenie częstości nawrotów drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku)
- profilaktyka zakażenia grzybiczego u pacjentów z przedłużającą się neutropenią (np. u pacjentów z nowotworami krwi, otrzymujących chemioterapię lub u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (patrz punkt 5.1)).

Flukonazol Actavis jest wskazany do stosowania w następujących zakażeniach u noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat:

Flukonazol Actavis jest stosowany w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy, kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Flukonazol Actavis można stosować jako leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z wysokim ryzykiem nawrotów (patrz punkt 4.4).

Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu lub innych badań laboratoryjnych; jednak po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciugrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować do rodzaju oraz ciężkości zakażenia grzybiczego. Gdy podczas leczenia zakażenia konieczne jest wielokrotne podawanie dawek, terapię należy kontynuować do czasu, gdy objawy kliniczne i wyniki testów laboratoryjnych wykażą, że zakażenie grzybicze ustąpiło. Niewystarczający okres leczenia może prowadzić do nawrotu zakażenia.

Dorośli:

Wskazanie		Dawkowanie	Czas trwania leczenia
Kryptokokoza	– Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych.	Dawka nasycająca: 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 200 mg do 400 mg raz na dobę.	Zazwyczaj 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu, dawkę można zwiększyć do 800 mg.

	– Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów.	200 mg raz na dobę	Nieograniczony czas stosowania w dawce 200 mg.
Kokcydiodomykoza		200 mg do 400 mg raz na dobę	11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę.
Kandydozy inwazyjne		Dawka nasycająca: 800 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 400 mg raz na dobę.	Zazwyczaj zalecana długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii.
Leczenie kandydozy błony śluzowej	– Kandydoza jamy ustnej	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 100 mg do 200 mg raz na dobę.	7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
	– Kandydoza przełyku	Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg w pierwszej dobie. Następna dawka: 100 mg do 200 mg raz na dobę.	14 do 30 dni (do czasu ustąpienia kandydozy przełyku). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
	– Występowanie drożdżaków w moczu	200 mg do 400 mg raz na dobę	7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
	– Przewlekła kandydoza zanikowa	50 mg raz na dobę	14 dni

	– Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych	50 mg do 100 mg raz na dobę	Do 28 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.
Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zarażonych HIV, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotów	– Kandydoza jamy ustnej	100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.
	– Kandydoza przełyku	100 mg do 200 mg raz na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień	Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.
Kandydoza narządów płciowych	- Ostra drożdżycza pochwy - Drożdżakowe zapalenie żołądki	150 mg	Pojedyncza dawka.
	– Leczenie oraz profilaktyka nawracającej drożdżycy pochwy (4 lub więcej epizodów w roku)	150 mg co trzeci dzień, w sumie 3 dawki (doba 1., 4. i 7.), a następnie dawka podtrzymująca 150 mg raz na tydzień	Dawka podtrzymująca: 6 miesięcy.
Grzybice skóry	– Grzybica stóp – Grzybica tułowia – Grzybica podudzi – Drożdżycza skóry	150 mg raz na tydzień lub 50 mg raz na dobę	2 do 4 tygodni; w grzybicy stóp może być konieczne stosowanie do 6 tygodni.
	– Łupież pstry	300 mg do 400 mg raz na tydzień	1 do 3 tygodni.
		50 mg raz na dobę	2 do 4 tygodni.
	– Grzybica paznokci (onychomykoza)	150 mg raz na tydzień	Leczenie należy kontynuować aż do zastąpienia zakażonego paznokcia (przez nowy, niezakażony). Czas potrzebny do odrostu nowego paznokcia dłoni lub stopy wynosi odpowiednio 3 do 6 lub 6 do 12 miesięcy. Szybkość odrostu może jednak różnić się u poszczególnych pacjentów, także w zależności od wieku. Po wyleczeniu przewlekłego zakażenia paznokcie czasami mogą pozostać zniekształcone.

Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią		200 mg do 400 mg raz na dobę	Leczenie należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym początkiem neutropenii i kontynuować przez 7 dni po jej ustąpieniu, kiedy liczba neutrofili zwiększy się powyżej 1000 komórek na mm ³ .
---	--	------------------------------	---

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem w postaci niezmienionej. Jeśli stosuje się pojedynczą dawkę, nie jest konieczna zmiana dawkowania. U pacjentów (w tym u dzieci i młodzieży) z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących wielokrotne dawki flukonazolu, na początku należy podać dawkę od 50 mg do 400 mg, bazując na zalecanej dla danego wskazania dawce dobowej. Po podaniu tej dawki nasycającej, dawkę dobową (zgodnie ze wskazaniem) należy ustalić na podstawie poniższej tabeli.

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

Pacjentom hemodializowanym należy po każdej hemodializie podawać 100% zalecanej dawki; w dniach, w których nie wykonuje się dializy, należy podawać dawkę zmniejszoną odpowiednio do klirensu kreatyniny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, długość leczenia zależy od klinicznej oraz mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Flukonazol Actavis podaje się w pojedynczych dobowych dawkach.

Dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek - patrz „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Nie przebadano farmakokinetyki flukonazolu u dzieci i młodzieży z niewydolnością nerek (dawkowanie u noworodków, u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta – patrz poniżej).

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

Wskazanie	Dawkowanie	Zalecenia
– Kandydoza błon śluzowych	Dawka początkowa: 6 mg/kg mc. Następna dawka: 3 mg/kg mc. raz na dobę.	Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi.
– Kandydozy inwazyjne – Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	Dawka: 6 do 12 mg/kg mc. raz na dobę.	W zależności od ciężkości schorzenia.
– Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu choroby	Dawka: 6 mg/kg mc. raz na dobę.	W zależności od ciężkości schorzenia.
– Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością	Dawka: 3 do 12 mg/kg mc. raz na dobę.	W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz „Dawkowanie u pacjentów dorosłych”).

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

W zależności od masy ciała oraz dojrzałości, lekarz przepisujący powinien ocenić, które dawkowanie (dla dorosłych czy dla dzieci) jest najbardziej odpowiednie. Dane kliniczne wskazują, że klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Dawki 100 mg, 200 mg i 400 mg u dorosłych odpowiadają dawkom 3 mg, 6 mg i 12 mg/kg mc. u dzieci, co umożliwia uzyskanie porównywalnego stopnia narażenia.

Nie określono profilu bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności flukonazolu w leczeniu kandydozy narządów płciowych u dzieci i młodzieży. Aktualnie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w innych wskazaniach opisano w punkcie 4.8. Jeżeli konieczne jest leczenie kandydozy narządów płciowe u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), należy zastosować takie samo dawkowanie jak u dorosłych.

Noworodki (w wieku od 0 do 27 dni)

Noworodki wolniej wydalają flukonazol. Istnieją nieliczne dane farmakokinetyczne potwierdzające sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

Grupa wiekowa	Dawkowanie	Zalecenia
Noworodki (0 do 14 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc. jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 72 godziny	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc. podawanej co 72 godziny.
Noworodki (od 15 do 27 dni)	Taką samą dawkę w mg/kg mc., jak u niemowląt i dzieci należy podawać co 48 godzin	Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mg/kg mc. podawanej co 48 godzin.

Sposób podawania

Flukonazol Actavis można podawać w postaci doustnej (kapsułki, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej) lub dożylniej (roztwór do infuzji); droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną i odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Lekarz powinien przepisać postać farmaceutyczną i moc dostosowaną do wieku i masy ciała pacjenta oraz dawki. Lek w postaci kapsułek nie jest dostosowany dla niemowląt i małych dzieci. Dostępne są produkty lecznicze zawierające flukonazol w postaci płynu doustnego, które są bardziej odpowiednie do stosowania w tej populacji pacjentów.

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Z badań dotyczących interakcji po podaniu wielokrotnym wynika, że przeciwwskazane jest podawanie terfenadyny pacjentom otrzymującym flukonazol w dawkach wielokrotnych, wynoszących 400 mg na dobę lub więcej.

Stosowanie innych produktów leczniczych, które wydłużają odstępn QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna i erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkt 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Grzybica skóry owłosionej głowy

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

Kryptokokoza

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

Głębokie grzybice endemiczne

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

Kandydoza

Badania wykazały zwiększoną częstość zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Candida* inne niż *C. albicans*. Szczepki 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* (patrz punkt 5.1).

Nerki i drogi moczowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Niewydolność kory nadnerczy

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

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

Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy wskazujące na silne działanie na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Leczenie flukonazolem należy niezwłocznie przerwać, a pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym. Flukonazol powoduje wydłużenie odstępu QT poprzez hamowanie przewodnictwa kanału potasowego regulowanego napięciem (I_{Kr}). Wydłużenie odstępu QT powodowane przez stosowanie innych leków (takich jak amiodaron) może być wzmacniane przez hamowanie cytochromu P450 (CYP) 3A4. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol bardzo rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca. U pacjentów z hipokaliemią i zaawansowaną niewydolnością serca istnieje zwiększone ryzyko występowania zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu serca i *torsade de pointes*.

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

Halofantryna

Wykazano, że halofantryna stosowana w zalecanej dawce terapeutycznej wydłuża odstęp QTc oraz jest substratem dla izoenzymu CYP3A4. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania flukonazolu i halofantryny (patrz punkt 4.5).

Reakcje skórne

Podczas leczenia flukonazolem rzadko obserwowano występowanie skórnych reakcji alergicznych, takich 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 są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u pacjenta z powierzchowną grzybicą, leczonego flukonazolem, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego/układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Nadwrażliwość

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

Cytochrom P450

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4. Ponadto jest również silnym inhibitorem CYP2C19. Należy kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Terfenadyna

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

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

Cyzapryd: Donoszono o przypadkach zaburzeń kardiologicznych, w tym częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*, u pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i cyzapryd.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że podczas jednoczesnego podawania flukonazolu 200 mg jeden raz na dobę i cyzaprydu 20 mg cztery razy na dobę, znacząco zwiększa się stężenie cyzaprydu w osoczu i wydłuża odstęp QTc. Równoczesne leczenie flukonazolem i cyzaprydem jest przeciwwskazane.

Terfenadyna: Obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń rytmu serca, wtórnie spowodowanych wydłużeniem odstępu QTc u pacjentów otrzymujących jednocześnie azole przeciwgrzybicze i terfenadynę. W jednym badaniu flukonazol stosowany w dawce dobowej 200 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc. W innym badaniu, w którym podawano flukonazol w dawkach 400 mg i 800 mg na dobę, wykazano, że podczas podawania w dawce 400 mg lub większej znacznie zwiększał stężenie w osoczu podawanej jednocześnie terfenadyny. Jednoczesne stosowanie terfenadyny i flukonazolu w dawce 400 mg lub większej jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy dokładnie kontrolować pacjentów przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawce mniejszej niż 400 mg.

Astemizol: Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu może powodować zmniejszenie klirensu astemizolu. Ze względu na zwiększenie stężeń astemizolu może występować wydłużenie odstępu QT rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i astemizolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

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

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

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest niezalecane

Halofantryna: Flukonazol może zwiększać stężenie halofantryny w osoczu z powodu hamującego działania na CYP3A4. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i halofantryny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużony odstęp QT, zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*) oraz ryzyko

nagłej śmierci z przyczyn sercowych. Należy unikać jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie z flukonazolem powinno odbywać się z zachowaniem środków ostrożności
Amiodaron: podawanie flukonazolu jednocześnie z amiodaronem może doprowadzić do wydłużenia odstępu QT. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem jest konieczne, zwłaszcza dużych dawek flukonazolu (800 mg).

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

Wpływ innych produktów leczniczych na flukonazol

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

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

Hydrochlorotiazyd: w badaniu dotyczącym interakcji farmakokinetycznych podanie wielu dawek hydrochlorotiazydu zdrowym ochotnikom przyjmującym flukonazol doprowadziło do wzrostu stężenia flukonazolu w osoczu o 40%. Efekt tego rzędu nie powinien wymagać konieczności modyfikacji dawki flukonazolu u pacjentów leczonych jednocześnie diuretykami.

Wpływ flukonazolu na inne produkty lecznicze

Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymów 2C9 i 3A4 cytochromu P450 (CYP). Flukonazol jest również silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Oprócz wymienionych poniżej, zaobserwowanych i potwierdzonych w badaniach interakcji, istnieje ryzyko występowania w osoczu podwyższonych stężeń innych leków metabolizowanych przez CYP2C9, CYP2C19 lub CYP3A4, stosowanych w skojarzeniu z flukonazolem. Dlatego też należy zawsze zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, a pacjentów należy dokładnie obserwować. Wpływ flukonazolu hamujący aktywność enzymu może utrzymywać się przez 4 do 5 dni po zakończeniu leczenia, z powodu długiego okresu półtrwania flukonazolu (patrz punkt 4.3).

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

Alfentanyl: W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanilu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC₁₀ alfentanilu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanilu.

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

Amfoterycyna B: Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego wykazało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *C. albicans*, brak interakcji w przypadku zakażenia wewnątrzczaszkowego przez *Cryptococcus neoformans* oraz

antagonizm obu leków w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *Aspergillus fumigatus*. Kliniczne znaczenie wyników uzyskanych w tych badaniach jest nieznane.

Leki przeciwzakrzepowe: W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych przeciwgrzybiczych azoli, notowano przypadki krwawień (siniaki, krwawienie z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwimocz i smoliste stolce) związane z wydłużeniem czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących jednocześnie flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z uwagi na hamowanie metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U pacjentów przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny lub indanedionu i flukonazol należy kontrolować czas protrombinowy. Może być konieczne zmodyfikowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

Benzodiazepiny (krótko działające) np. midazolam, triazolam: Po podaniu doustnym midazolamu flukonazol zwiększał stężenie midazolamu oraz nasilał wpływ leku na czynności psychomotoryczne. Jednoczesne stosowanie flukonazolu w dawce 200 mg oraz midazolamu podawanego doustnie w dawce 7,5 mg zwiększało AUC midazolamu oraz wydłużało okres półtrwania odpowiednio 3,7- i 2,2-krotnie. Flukonazol w dawce 200 mg na dobę stosowany jednocześnie z 0,25 mg podawanego doustnie triazolamu zwiększał odpowiednio AUC triazolamu oraz wydłużał okres półtrwania odpowiednio 4,4- oraz 2,3-krotnie. Podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i triazolamu obserwowano nasilone oraz przedłużone działanie triazolamu. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie benzodiazepin i flukonazolu, zaleca się zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina: Obserwowano, że flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny i zwiększa stężenie karbamazepiny w surowicy o 30%. Istnieje ryzyko rozwoju toksyczności karbamazepiny. Może być konieczne dostosowanie dawkowania karbamazepiny w zależności od wyników pomiaru stężenia i (lub) od działania leku.

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

Celekoksyb: Podczas jednoczesnego leczenia flukonazolem (200 mg na dobę) i celekoksybem (200 mg) C_{max} i AUC celekoksybu zwiększały się odpowiednio o 68% i 134%. Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem konieczne może być zmniejszenie dawki celekoksybu o połowę.

Cyklofosfamid: Jednoczesne leczenie cyklofosfamidem i flukonazolem powoduje zwiększenie stężenia bilirubiny i kreatyniny w surowicy. Leki te mogą być stosowane jednocześnie, jeśli zostanie rozważone zwiększone ryzyko zwiększania stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl: Zanotowano jeden przypadek śmiertelny zatrucia fentanylem, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia eliminację fentanylu. Zwiększone stężenie fentanylu może prowadzić do wystąpienia depresji oddechowej. Należy ściśle kontrolować pacjenta ze względu na ryzyko związane z wystąpieniem depresji oddechowej. Może być konieczna zmiana dawkowania fentanylu.

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

stosowanie mniejszych dawek inhibitorów reduktazy HMG-CoA, zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania statyn.

Ibrutynib: Umiarkowane inhibitory CYP3A4, takie jak flukonazol, zwiększają stężenie ibrutynibu w osoczu i mogą zwiększać ryzyko toksyczności. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego stosowania tych produktów, dawkę ibrutynibu należy zredukować do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) przez okres stosowania inhibitora i ściśle monitorować stan kliniczny pacjenta.

Iwakaftor (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z tej samej grupy terapeutycznej): Jednoczesne podawanie z iwakaftorem, substancją, która wzmacnia działanie białka CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), zwiększyło 3-krotnie ekspozycję na iwakaftor oraz 1,9-krotnie na hydroksymetyloiwakaftor (M1). Konieczne jest zmniejszenie dawki iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu), zgodnie z dostępnymi informacjami dotyczącymi przepisywania iwakaftoru (stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu).

Olaparyb. Umiarkowane inhibitory CYP3A4, np. flukonazol, zwiększają stężenie olaparybu w osoczu; nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego stosowania tych produktów, dawkę olaparybu należy zmniejszyć do 200 mg dwa razy na dobę.

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

Cyklosporyna: Flukonazol znacząco zwiększa stężenie i AUC cyklosporyny. W czasie jednoczesnego leczenia flukonazolem w dawce 200 mg na dobę oraz cyklosporyną (2,7 mg/kg mc/dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

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

Syrolimus: Flukonazol zwiększa stężenie syrolimusu w osoczu, przypuszczalnie w wyniku hamowania jego metabolizmu z udziałem CYP3A4 i P-glikoproteiny. Leki te można stosować w skojarzeniu, jeśli dostosuje się dawkowanie syrolimusu w zależności od wartości stężenia i (lub) działania leku.

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

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

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Podczas jednoczesnego stosowania z flukonazolem, C_{max} i AUC flurbiprofenu zwiększały się odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania samego flurbiprofenu. Podobnie C_{max} i AUC farmakologicznie czynnych izomerów [S-(+)-ibuprofen] zwiększyły się odpowiednio o 15% i 82%, kiedy flukonazol był podawany jednocześnie z racemiczną odmianą ibuprofenu (400 mg) w porównaniu do podawania samej racemicznej odmiany ibuprofenu.

Chociaż brak specyficznych badań, flukonazol może zwiększać narażenie ogólnoustrojowe na inne NLPZ metabolizowane przez CYP2C9 (np. naproksen, lornoksykam, meloksykam, diklofenak). Zaleca się częste kontrolowanie występowania działań niepożądanych i objawów toksyczności, związanych ze stosowaniem NLPZ. Może być konieczna modyfikacja dawkowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Fenytoina: Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Podanie flukonazolu w dawce 200 mg jednocześnie z fenytoiną w dawce 250 mg, dożylnie zwiększało wartość AUC_{24} fenytoiny o 75% oraz wartość C_{min} o 128%. Podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną należy monitorować jej stężenia w surowicy, w celu uniknięcia toksycznego działania fenytoiny.

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

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

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

Pochodne sulfonilomocznika: U zdrowych ochotników flukonazol wydłuża okresy półtrwania w surowicy podawanych doustnie pochodnych sulfonilomocznika (chlorpropamid, glibenklamid, glipizyd i tolbutamid). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki sulfonilomocznika.

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

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

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

Alkaloidy barwinka: Mimo braku badań, przypuszcza się, że flukonazol może zwiększać w osoczu stężenia alkaloidów barwinka (np. winkrystyny i winblastyny) i prowadzić do neurotoksyczności, prawdopodobnie w wyniku hamującego działania na CYP3A4.

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

Worykonazol: (Inhibitor izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4). Jednoczesne podawanie doustnie worykonazolu (400 mg co 12 godzin przez 1 dobę, następnie 200 mg co 12 godzin przez 2,5 doby) oraz flukonazolu (400 mg w pierwszym dniu, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i (lub) częstości stosowania worykonazolu i flukonazolu, umożliwiających zmniejszenie powyższego działania. Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych związanych z worykonazolem, jeśli jest on stosowany kolejno po flukonazolu.

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

Azytromycyna: W otwartym, randomizowanym, potrójnie skrzyżowanym badaniu z udziałem 18 zdrowych ochotników, oceniano wpływ azytromycyny, podanej doustnie w pojedynczej dawce 1200 mg, na farmakokinetykę pojedynczej dawki 800 mg flukonazolu, a także wpływ flukonazolu na farmakokinetykę azytromycyny. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy flukonazolem i azytromycyną.

Doustne środki antykoncepcyjne: Przeprowadzono dwa badania farmakokinetyczne, w których podawano jednocześnie złożone doustne środki antykoncepcyjne i flukonazol w dawkach wielokrotnych. Flukonazol w dawce 50 mg nie miał wpływu na stężenie żadnego z hormonów, natomiast w dawce 200 mg na dobę powodował zwiększenie wartości AUC etynyloestradolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Dlatego jest mało prawdopodobne, by flukonazol podawany w wyżej wymienionych dawkach wielokrotnych wywierał wpływ na działanie jednocześnie podawanych doustnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentkę o zagrożeniu dla płodu.

Po podaniu pojedynczej dawki, a przed zajściem w ciążę, zaleca się co najmniej tygodniowy (odpowiadający 5–6 okresom półtrwania) okres 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 samoistnego poronienia w pierwszym i (lub) drugim trymestrze ciąży u kobiet leczonych flukonazolem w porównaniu z kobietami niestosującymi takiego leczenia lub stosującymi w tym samym okresie leki azolowe miejscowo..

Dane uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce ≤ 150 mg, podawanym w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują zwiększonego ogólnego ryzyka wad rozwojowych płodu. W jednym dużym, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadające około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami

skumulowanymi wynoszącymi ≤ 450 mg w porównaniu z kobietami leczonymi azolami stosowanymi miejscowo i około 4 dodatkowym przypadkom na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi większymi niż 450 mg. Skorygowane ryzyko względne wyniosło 1,29 (95% CI: od 1,05 do 1,58) w przypadku flukonazolu podawanego doustnie w dawce 150 mg i 1,98 (95% CI: od 1,23 do 3,17) w przypadku dawek flukonazolu większych niż 450 mg.

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

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

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

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

Karmienie piersią

Flukonazol przenika do mleka ludzkiego, osiągając stężenia podobne jak w osoczu (patrz punkt 5.2). Karmienie piersią można kontynuować po podaniu pojedynczej dawki flukonazolu wynoszącej 150 mg. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki. Należy wziąć pod uwagę korzystny wpływ karmienia piersią na rozwój i zdrowie dziecka oraz korzyści z leczenia flukonazolem dla matki. Należy też rozważyć wszelkie potencjalne działania niepożądane, które mogą wystąpić u dziecka karmionego piersią przez matkę przyjmującą flukonazol, oraz negatywne skutki choroby matki..

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu flukonazolu na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

Pacjenta należy ostrzec o możliwości wystąpienia zawrotów głowy lub drgawek w trakcie stosowania flukonazolu (patrz punkt 4.8) i doradzić, aby nie prowadził pojazdów ani nie obsługiwał maszyn, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z tych 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 zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) są: ból głowy, ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej oraz wysypka.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość	agranulocytoza, leukopenia, trombocytopenia, neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			anafilaksja	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie łaknienia	hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hipokaliemia	
Zaburzenia psychiczne		bezsenność, senność		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drgawki, parestezje, zawroty głowy, zmiany smaku	drżenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
Zaburzenia serca			zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności	zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4)	cholestaza (patrz punkt 4.4), żółtaczka (patrz punkt 4.4), zwiększenie stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.4)	niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4), martwica komórek wątrobowych (patrz punkt 4.4), zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4), uszkodzenie komórek wątroby (patrz punkt 4.4)	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka (patrz punkt 4.4)	wysypka polekowa* (patrz punkt 4.4), pokrzywka (patrz punkt 4.4), świąd, zwiększona potliwość	martwica toksyczno-rozplywna naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevens-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostowa (patrz punkt 4.4), złuszczone zapalenie skóry, obrzęk naczyń i naczyń ruchomych, obrzęk twarzy, łysienie	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki		ból mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka		

* w tym wysypka polekowa o stałej lokalizacji

Dzieci i młodzież

Profil i częstość występowania działań niepożądanych oraz nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych obserwowanych podczas badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży, z wyjątkiem stosowania w leczeniu kandydozy narządów płciowych, 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

Opisywano przypadki przedawkowania flukonazolu. Zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoiczne.

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

Flukonazol jest wydalany głównie z moczem; wymuszona diureza zwiększa prawdopodobnie stopień eliminacji leku. Trzygodzinny zabieg hemodializy zmniejsza stężenie leku w surowicy o około 50%.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P-450 demetylacji 14 alfa-lanosterolu, stanowiącego istotne ogniwo biosyntezy ergosterolu grzyba. Nagromadzenie 14 alfa-metylosteroli koreluje z następującą potem w błonie komórkowej grzybów utratą ergosterolu i może warunkować działanie przeciwgrzybicze flukonazolu. Wykazano, że flukonazol jest znacznie bardziej wybiórczy względem cytochromów P450 w komórkach grzybów niż cytochromów P450 w układach enzymatycznych komórek ssaków.

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

Wrażliwość *in vitro*

In vitro flukonazol wykazuje działanie przeciwgrzybicze na powszechne klinicznie szczepy *Candida* (w tym *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* wykazuje zmniejszoną wrażliwość na działanie flukonazolu, natomiast *C. krusei* i *C. auris* są oporne na flukonazol. Wartości MIC oraz wartość epidemiologicznego punktu odcięcia (ang. *epidemiological cut-off value*, ECOFF) flukonazolu dla szczepów *C. guilliermondii* są wyższe niż dla szczepów *C. albicans*.

Flukonazol działa również przeciwgrzybiczo *in vitro* na *Cryptococcus neoformans* i *Cryptococcus gattii*, a także na endemiczne pleśni *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC a skutecznością przeciwko grzybom wywołanym w warunkach eksperymentalnych przez *Candida* spp. W badaniach klinicznych wykazywano zależność liniową wynoszącą prawie 1:1 pomiędzy AUC a dawką flukonazolu. Istnieje również bezpośrednia, nieokreślona zależność pomiędzy AUC a dawką oraz korzystną odpowiedzią kliniczną w kandydozie jamy ustnej oraz do pewnego stopnia w kandydemii. Podobnie wyzdrowienie jest mniej prawdopodobne w przypadku zakażeń wywołanych przez szczepy o wyższym MIC flukonazolu.

Mechanizmy oporności

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

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

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

Stężenia graniczne według EUCAST

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Subcommittee on

Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* (EUCAST Fluconazole rationale document (2020)-version 3; Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości - Leki przeciwgrzybicze - Tabele interpretacji wartości granicznych minimalnych stężeń hamujących (MIC) - Wersja 10.0, obowiązująca od 4 lutego 2020 r.] Stężenia graniczne podzielono w sposób niespecyficzny dla poszczególnych szczepów, podział określono głównie na podstawie danych PK/PD oraz niezależnie od rozkładu MIC, uwzględniono również stężenia graniczne dla szczepów powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze. Te stężenia graniczne podano w poniższej tabeli:

Lek przeciwgrzybiczy	Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>) w mg/l						Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem ^A S≤/R> w mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonazol	2/4	2/4	0.001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = wrażliwe, R = odporne

A= Stężenia graniczne niespecyficzne dla określonych szczepów, określone głównie na podstawie PK/PD oraz niezależne od rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ szczep nie jest istotnym celem terapii z użyciem tego produktu leczniczego.

* = Wszystkie szczepy *C. glabrata* zaliczane są do kategorii „I”. Szczepy *C. glabrata*, dla których wartości MIC są wyższe niż 16 mg/l należy interpretować jako odporne. Kategoria „wrażliwy” (≤ 0,001 mg/l) ma na celu zapobiec błędnemu klasyfikowaniu szczepów „I” jako szczepów „S”. I - wrażliwy, zwiększona ekspozycja: drobnoustrój oznaczany jest jako „wrażliwy, zwiększona ekspozycja”, kiedy istnieje wysokie prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego ponieważ ekspozycja na dany lek jest zwiększona, poprzez dostosowanie schematu dawkowania lub zwiększenia jego stężenia w miejscu zakażenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne są podobne dla flukonazolu podawanego dożylnie i doustnie.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają ponad 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu nie zaburza wchłaniania leku. Maksymalne stężenie w osoczu po podaniu na czczo występuje pomiędzy 0,5 a 1,5 godziny od przyjęcia dawki leku. Stężenia w osoczu są proporcjonalne do dawki leku. Po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej stężenie odpowiadające 90% stężenia stanu stacjonarnego osiągane jest po 4–5 dniach. Podanie dawki nasycającej (w ciągu 1 doby), stanowiącej podwójną dawkę dobową, umożliwia osiągnięcie 90% stężenia w osoczu drugiego dnia.

Dystrybucja

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

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

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w osoczu, są osiągane w warstwie rogowej, naskórku i skórze właściwej oraz gruczołach potowych. Flukonazol kumuluje się w warstwie rogowej. Podczas stosowania dawki 50 mg na dobę, stężenia flukonazolu po 12 dniach terapii wynosiły 73 mikrogramów/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 mikrogramów/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 mikrogramów/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 mikrogramów/g. Stężenia flukonazolu w paznokciach po czterech miesiącach podawania dawki 150 mg raz na tydzień wynosiło 4,05 mikrogramów /g w zdrowych i 1,8 mikrogramów /g w chorych paznokciach; flukonazol można było wykryć w próbkach paznokci jeszcze po 6 miesiącach od zakończenia terapii.

Metabolizm

Flukonazol jest metabolizowany jedynie w niewielkim stopniu. Po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie substancji wykazano, że jedynie 11% flukonazolu wydalone jest z moczem w postaci zmienionej. Flukonazol jest umiarkowanym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również silnym inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

Wydalanie

Okres półtrwania flukonazolu w osoczu wynosi około 30 godzin. Lek jest wydalany głównie przez nerki, około 80% przyjętej dawki występuje w moczu w postaci niezmienionej. Klirens flukonazolu jest proporcjonalny do klirensu kreatyniny. Nie ma dowodów na występowanie metabolitów we krwi krążącej.

Długi okres półtrwania leku w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki leku na dobę lub na tydzień w innych wskazaniach.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <20 ml/min) okres półtrwania wydłuża się z 30 do 98 godzin. Konsekwentnie należy zmniejszyć dawkowanie. Flukonazol można usunąć za pomocą hemodializy lub w mniejszym stopniu podczas dializy otrzewnowej. W trakcie 3 godzinnej sesji hemodializy około 50% flukonazolu ulega usunięciu z krwi.

Farmakokinetyka w okresie karmienia piersią

W badaniu farmakokinetycznym z udziałem dziesięciu kobiet karmiących piersią, które tymczasowo lub na stałe przerwały karmienie piersią, badano stężenia flukonazolu w osoczu i w mleku przez 48 godzin po podaniu pojedynczej dawki 150 mg flukonazolu. Wykazano, że flukonazol był obecny w mleku matek w średnim stężeniu wynoszącym około 98% stężenia tego produktu wykrytego w ich osoczu. Średnia wartość maksymalna stężenia w mleku matek wyniosła 2,61 mg/l 5,2 godziny po podaniu dawki. Oszacowana dobową dawką flukonazolu dla dziecka podawaną w mleku ludzkim (przy założeniu średniego spożycia mleka 150 ml/kg mc. na /dobę) w oparciu o średnią wartość maksymalnego stężenia w mleku wynosi 0,39 mg/kg mc. na /dobę, co stanowi około 40% zalecanej dawki dla noworodków (w wieku < 2 tygodni) lub 13% zalecanej dawki dla niemowląt z kandydozą błony śluzowej.

Farmakokinetyka u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci: 2 badania z pojedynczą dawką, 2 badania z dawkami wielokrotnymi, jedno badanie dotyczące wcześniaków. Dane z jednego z prowadzonych badań nie były interpretowane z powodu zmiany postaci leku w trakcie tego badania. Dodatkowe dane uzyskano z badania obejmującego pacjentów, u których lek stosowano ze względów humanitarnych (ang. *compassionate use study*).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2-8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) obserwowano pole pod krzywą (AUC) około 38 mikrogramów ·h/ml, podczas podawania w dawkach jednostkowych 1 mg/kg mc. Średni okres półtrwania flukonazolu w fazie eliminacji z osocza mieścił się w granicach od 15 do 18 godzin; objętość dystrybucji po wielokrotnym podawaniu wynosiła w przybliżeniu 880 ml/kg mc. Dłuższy okres półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji - około 24 godzin - obserwowano po podaniu pojedynczej dawki. Porównywalne wartości okresu

półtrwania flukonazolu w osoczu w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. i.v. obserwowano u dzieci w wieku od 11 dni do 11 miesięcy. Objętość dystrybucji w tej grupie wiekowej wynosiła około 950 ml/kg mc.

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

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Przeprowadzono badanie farmakokinetyki u 22 osób w wieku 65 lat i starszych, otrzymujących pojedynczą dawkę 50 mg flukonazolu doustnie. Dziesięciu z tych pacjentów otrzymywało jednocześnie leki moczopędne. Stężenie C_{max} wyniosło 1,54 mikrogramów /ml po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnie wartości AUC wyniosło 76,4 $\pm$ 20,3 mikrogramów $\cdot$ h/ml, a średni okres półtrwania 46,2 godziny. Te parametry farmakokinetyczne są większe od analogicznych wartości u młodych ochotników płci męskiej. Jednoczesne podawanie diuretyków nie zmieniało istotnie wartości AUC ani C_{max} . Dodatkowo u pacjentów w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmiennionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u pacjentów w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Rakotwórczość

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

Mutageneza

Flukonazol z aktywacją oraz bez aktywacji metabolicznej, nie wykazywał działania mutagennego w badaniach na 4 szczepach *Salmonella typhimurium* i na komórkach L5178Y chłoniaka u myszy. W badaniach cytogenetycznych *in vivo* (na komórkach szpiku kostnego myszy po podaniu doustnym flukonazolu) i *in vitro* (ludzkie limfocyty poddane działaniu flukonazolu w stężeniu 1000 mikrogramów /ml) nie stwierdzono mutacji chromosomalnych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Flukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustnie dawki 5, 10 lub 20 mg/kg mc. na dobę lub pozajelitowo dawki 5, 25 lub 75 mg/kg mc. Nie stwierdzono działania na płód po zastosowaniu w dawce 5 lub 10 mg/kg mc.; w przypadku dawek 25 oraz 50 mg/kg mc. i większych stwierdzono więcej rodzajów zmian anatomicznych u płodów (dodatkowe żebra, poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego) oraz opóźnienie kostnienia. Po zastosowaniu dawek w zakresie od 80 mg/kg mc. do 320 mg/kg mc. zwiększyła się śmiertelność

zarodków szczurzych, zaś wady płodu obejmowały falistość żeber, rozszczep podniebienia i nieprawidłowe kostnienie twarzoczaszki.

Rozpoczęcie porodu było nieco opóźnione po doustnym zastosowaniu dawki 20 mg/kg mc., zaś u niektórych matek po zastosowaniu dożylnym dawki 20 mg/kg mc. lub 40 mg/kg mc. stwierdzono przedłużony poród. Zaburzenia porodu, występujące po podaniu dawek w tym zakresie, powodowały niewielkie zwiększenie liczby płodów martwych oraz zmniejszenie przeżywalności noworodków. Ten wpływ na poród jest zgodny z zależnymi od gatunku właściwościami zmniejszania stężenia estrogenów przez duże dawki flukonazolu. Takich zmian hormonalnych nie stwierdzano u kobiet leczonych flukonazolem (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Korpus kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Wieczko kapsułki

Flukonazol Actavis, 50 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Flukonazol Actavis, 100 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Flukonazol Actavis, 150 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Flukonazol Actavis, 200 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium

Wielkości opakowań: 1, 2, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 90, 100 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Flukonazol Actavis, 50 mg: 18316
Flukonazol Actavis, 100 mg: 18317
Flukonazol Actavis, 150 mg: 18318
Flukonazol Actavis, 200 mg: 18319

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.06.2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.05.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.02.2024