

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fluconazole PPH, 50 mg, kapsułki, twarde  
Fluconazole PPH, 100 mg, kapsułki, twarde  
Fluconazole PPH, 200 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

#### Fluconazole PPH, 50 mg

Każda kapsułka zawiera 50 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda kapsułka zawiera 48,72 mg laktozy jednowodnej.

#### Fluconazole PPH, 100 mg

Każda kapsułka zawiera 100 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, żółcień pomarańczowa (E 110).

Każda kapsułka zawiera 97,43 mg laktozy jednowodnej i 0,004 mg żółcieni pomarańczowej.

#### Fluconazole PPH, 200 mg

Każda kapsułka zawiera 200 mg flukonazolu (*Fluconazolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna, żółcień pomarańczowa (E 110).

Każda kapsułka zawiera 194,87 mg laktozy jednowodnej i 0,009 mg żółcieni pomarańczowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

#### Fluconazole PPH, 50 mg

Kapsułki twarde o białym denku i wieczku, rozmiar '3'.

#### Fluconazole PPH, 100 mg

Kapsułki twarde biało-ametystowe, denko białe, wieczko ametystowe, rozmiar '2'.

#### Fluconazole PPH, 200 mg

Kapsułki twarde o ametystowym denku i białym wieczku, rozmiar '0'.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Fluconazole PPH jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych w leczeniu następujących zakażeń:

- kryptokokowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.4);
- kokcydiodomikoza (patrz punkt 4.4);
- inwazyjne kandydozy;

- drożdżakowe zakażenia błon śluzowych, w tym zakażenia gardła, 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;
- drożdżycza pochwy, ostra lub nawracająca, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- drożdżakowe zapalenie żołądki, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające;
- grzybice skóry, w tym stóp, tułowia, podudzi, łupież pstry, zakażenia drożdżakowe skóry właściwej, gdy zalecane jest podjęcie leczenia ogólnoustrojowego;
- grzybica paznokci (onychomikoza), gdy uzna się, że inne leki są nieodpowiednie.

Fluconazole PPH 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, gardła i przełyku u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów;
- nawroty drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń w ciągu roku);
- zakażenia grzybicze 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)).

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

Fluconazole PPH stosuje się w leczeniu drożdżakowego zakażenia błon śluzowych (jamy ustnej, gardła i przełyku), inwazyjnej kandydozy i kryptokokowego zapalenia opon mózgowych oraz w zapobieganiu zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością. Fluconazole PPH 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. Jednakże po ich otrzymaniu należy odpowiednio dostosować dostępne leczenie.

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

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

Dla dawek, których nie można uzyskać z pomocą kapsułek o tej mocy, na rynku dostępne są inne moce tego produktu leczniczego.

## Dorośli

| Wskazanie                                |                                                                                                                                       | Dawkowanie                                                                                   | Czas trwania leczenia                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kryptokokoza</b>                      | - Leczenie kryptokokowego zapalenia opon mózgowych                                                                                    | Dawka nasycająca: 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 200 mg do 400 mg na dobę.           | Zwykle 6 do 8 tygodni. W zakażeniach zagrażających życiu dawkę dobową można zwiększyć do 800 mg.                                                                                                                      |
|                                          | - Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z podwyższonym ryzykiem nawrotów | 200 mg na dobę                                                                               | Nieograniczony czas stosowania w dawce dobowej 200 mg.                                                                                                                                                                |
| <b>Kokcydiodomikoza</b>                  |                                                                                                                                       | 200 mg do 400 mg na dobę                                                                     | 11 do 24 miesięcy lub dłużej, w zależności od stanu pacjenta. W niektórych zakażeniach, zwłaszcza w zapaleniu opon mózgowych, można rozważyć zastosowanie dawki 800 mg na dobę.                                       |
| <b>Kandydozy inwazyjne</b>               |                                                                                                                                       | Dawka nasycająca: 800 mg pierwszej doby. Następna dawka: 400 mg na dobę.                     | Zalecana zwykle długość leczenia zakażenia drożdżakowego krwi wynosi 2 tygodnie po pierwszym negatywnym wyniku posiewu krwi oraz ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych charakterystycznych dla kandydemii. |
| <b>Leczenie kandydozy błon śluzowych</b> | - Kandydoza jamy ustnej                                                                                                               | Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg na dobę. | 7 do 21 dni (do czasu ustąpienia kandydozy jamy ustnej). Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                                                   |

|                                                                                                                                           |                                                                                   |                                                                                                                   |                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                           | - Kandydoza przełyku                                                              | Dawka nasycająca: 200 mg do 400 mg pierwszej doby. Następna dawka: 100 mg do 200 mg 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 na dobę                                                                                          | 7 do 21 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                           |
|                                                                                                                                           | - Przewlekła zanikowa kandydoza                                                   | 50 mg na dobę                                                                                                     | 14 dni                                                                                                                                            |
|                                                                                                                                           | - Przewlekła kandydoza skóry i błon śluzowych                                     | 50 mg do 100 mg na dobę                                                                                           | Do 28 dni. Można stosować dłużej u pacjentów z ciężkim osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                             |
| <b>Zapobieganie nawrotom drożdżakowego zapalenia błony śluzowej u pacjentów zakażonych HIV, u których jest zwiększone ryzyko nawrotów</b> | - Kandydoza jamy ustnej                                                           | 100 mg do 200 mg 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 na dobę lub 200 mg 3 razy na tydzień                                                             | Nieograniczony czas stosowania u pacjentów z przewlekłym osłabieniem czynności układu immunologicznego.                                           |
| <b>Kandydoza narządów płciowych</b>                                                                                                       | - Ostra drożdżycza pochwy<br>- Drożdżakowe zapalenie żołądki                      | 150 mg                                                                                                            | Pojedyncza dawka.                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                           | - Leczenie i zapobieganie nawrotom drożdżycy pochwy (4 lub więcej zakażeń 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.                                                                                                                  |
| <b>Grzybice skóry</b>                                                                                                                     | - Grzybica stóp<br>- Grzybica tułowia<br>- Grzybica podudzi<br>- 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 (onychomikoza) | 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. |
| <b>Zapobieganie zakażeniom drożdżakowym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią</b> |                                    | 200 mg do 400 mg                | 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 <sup>3</sup> .                                                                                                                                                                                    |

#### 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*

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

| Klirens kreatyniny (ml/min) | Procent dawki zalecanej |
|-----------------------------|-------------------------|
| >50                         | 100%                    |
| ≤50 (bez dializ)            | 50%                     |
| Regularne dializy           | 100% po każdej dializie |

Pacjentom regularnie dializowanym należy po każdej dializie 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 punkty 4.4 i 4.8).

#### Dzieci i młodzież

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

Podobnie jak w zakażeniach u pacjentów dorosłych, czas leczenia zależy od klinicznej i mikologicznej odpowiedzi pacjenta. Fluconazole PPH podaje się w pojedynczych dawkach dobowych.

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 (0 do 27 dni), u których często czynność nerek nie jest w pełni rozwinięta - patrz poniżej).

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

| Wskazanie                                                                                                                       | Dawkowanie                                                               | Zalecenia                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Kandydoza błon śluzowych                                                                                                      | Dawka początkowa:<br>6 mg/kg mc. Następna dawka:<br>3 mg/kg mc. na dobę. | Dawkę początkową można stosować w pierwszym dniu leczenia w celu szybszego osiągnięcia stanu równowagi. |
| - Kandydozy inwazyjne<br>- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych                                                                | 6 do 12 mg/kg mc. na dobę                                                | W zależności od ciężkości choroby.                                                                      |
| - Leczenie podtrzymujące w celu zapobiegania nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowych u dzieci z dużym ryzykiem nawrotu | 6 mg/kg mc. na dobę                                                      | W zależności od ciężkości choroby.                                                                      |
| - Zapobieganie zakażeniom drożdżakami u pacjentów z osłabioną odpornością                                                       | 3 do 12 mg/kg mc. na dobę                                                | W zależności od stopnia oraz czasu trwania neutropenii (patrz Dawkowanie u 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 najwłaściwsze. Dane kliniczne wskazują, że klirens flukonazolu u dzieci jest większy niż u dorosłych. Aby u dzieci uzyskać porównywalny ogólny wpływ na

organizm, jak u dorosłych po podaniu dawki 100 mg, 200 mg i 400 mg, dzieciom należy podać odpowiednio dawki 3 mg/kg mc., 6 mg/kg mc. i 12 mg/kg mc.

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 płciowych 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 wydają flukonazol. Dostępne jest niewiele danych farmakokinetycznych potwierdzających podany sposób stosowania u noworodków (patrz punkt 5.2).

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

Dla dzieci, które nie mogą połknąć kapsułki i dla małych dzieci, u których konieczne jest precyzyjne dawkowanie w zależności od masy ciała, dostępny na rynku jest flukonazol w postaci syropu.

#### Sposób podawania

Flukonazol można podawać w postaci doustnej lub dożylniej; droga podania zależy od stanu klinicznego pacjenta. W przypadku zmiany drogi podania z dożylniej na doustną lub odwrotnie, nie jest konieczna zmiana dawki dobowej.

Kapsułki należy połykać w całości, niezależnie od przyjmowanych posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pokrewne związki azolowe 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 leków, które wydłużają odstęp QT i są metabolizowane przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4), takich jak: cyzapryd, astemizol, pimozyd, chinidyna oraz erytromycyna, jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących flukonazol (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Grzybica skóry owłosionej głowy

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

#### Kryptokokoza

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

### Głębokie grzybice endemiczne

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

### Kandydoza

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

### Nerki

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

### Niewydolność kory nadnerczy

Ketokonazol znany jest jako czynnik powodujący niewydolność kory nadnerczy, co może być obserwowane, choć rzadko, także po zastosowaniu flukonazolu.

Niewydolność kory nadnerczy związana z jednoczesnym leczeniem prednizonem została opisana w punkcie 4.5 *Wpływ flukonazolu na inne leki*.

### Wątroba i drogi żółciowe

Należy zachować ostrożność podczas podawania flukonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych obserwowano w ciągu pierwszych dni po rozpoczęciu leczenia, dlatego powinno się zalecić kontrolę enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT) w ciągu 7-14 dni po rozpoczęciu leczenia. Jeśli w trakcie leczenia flukonazolem wystąpią zaburzenia czynności wątroby, należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie wystąpi cięższe uszkodzenie tego narządu.

Należy poinformować pacjenta, jakie mogą wystąpić objawy świadczące o silnym działaniu na wątrobę (znaczna astenia, jadłowstręt, przedłużające się nudności, wymioty i żółtaczka). Pacjent powinien niezwłocznie przerwać stosowanie flukonazolu i skonsultować się z lekarzem.

### Układ sercowo-naczyniowy

Stosowanie niektórych azoli, w tym flukonazolu, było związane z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie. W badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu flukonazolu do obrotu, u pacjentów przyjmujących flukonazol rzadko notowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*. Dotyczyło to ciężko chorych pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka takimi jak: choroby mięśnia sercowego, zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne przyjmowanie leków mogących powodować zaburzenia rytmu serca.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania flukonazolu u pacjentów, u których występują powyższe czynniki ryzyka zaburzeń rytmu serca. Jednoczesne stosowanie innych leków wydłużających odstę QT oraz metabolizowanych przez cytochrom P450 (CYP) 3A4 jest przeciwwskazane (patrz punkty 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 toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Pacjenci z AIDS są bardziej skłonni do ciężkich reakcji skórnych po zastosowaniu różnych produktów leczniczych. Jeśli u leczonego flukonazolem pacjenta z powierzchowną grzybicą, wystąpi wysypka, należy przerwać podawanie flukonazolu. Jeżeli wysypka rozwinie się u pacjenta leczonego flukonazolem z powodu inwazyjnego lub układowego zakażenia grzybiczego, pacjenta należy uważnie obserwować; w razie wystąpienia zmian pęcherzowych lub rumienia wielopostaciowego należy przerwać podawanie flukonazolu.

Notowano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

### Nadwrażliwość

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

### Cytochrom P450

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

### Terfenadyna

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

### Substancje pomocnicze

#### **Fluconazole PPH, 50 mg, zawiera laktozę jednowodną oraz sól.**

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **Fluconazole PPH, 100 mg, zawiera żółcień pomarańczową (E 110), laktozę jednowodną oraz sól.**

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **Fluconazole PPH, 200 mg, zawiera żółcień pomarańczową (E 110), laktozę jednowodną oraz sól.**

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

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

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

### Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem jest przeciwwskazane

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

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

Astemizol. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z astemizolem może zmniejszać klirens astemizolu. Zwiększenie stężenia astemizolu może prowadzić do wydłużenia odstępu QT i rzadko do zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie astemizolu i flukonazolu 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. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z chinidyną może hamować metabolizm chinidyny, chociaż nie przeprowadzono w tym zakresie badań *in vitro* ani *in vivo*. Stosowanie chinidyny było związane z wydłużeniem odstępu QT oraz rzadko z wystąpieniem zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i chinidyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny może zwiększać ryzyko kardi toksyczności (wydłużenie odstępu QT, *torsade de pointes*), co w konsekwencji może prowadzić do nagłego zgonu z przyczyn sercowych. Jednoczesne stosowanie flukonazolu i erytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Leki, których jednoczesne stosowanie z flukonazolem nie jest zalecane

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

Amiodaron. Jednoczesne stosowanie flukonazolu z amiodaronem może prowadzić do wydłużenia odstępu QT. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z flukonazolem, szczególnie w dużych dawkach (800 mg).

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

Wpływ innych leków na flukonazol

Hydrochlorotiazyd. Badania interakcji farmakokinetycznych wykazały, że jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek hydrochlorotiazydu zdrowym ochotnikom otrzymującym flukonazol, powodowało zwiększenie stężenia flukonazolu w osoczu o 40%. To zwiększenie nie powoduje zwykle konieczności zmiany schematu dawkowania flukonazolu u pacjentów przyjmujących jednocześnie diuretyki.

Ryfampicyna. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny i flukonazolu 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 z pokarmem, cymetydyną, lekami zobojętniającymi kwas solny lub po napromieniowaniu całego ciała przed przeszczepieniem szpiku kostnego, nie wpływa w sposób istotny klinicznie na wchłanianie flukonazolu.

Wpływ flukonazolu na inne leki

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

Alfentanył. W trakcie jednoczesnego stosowania u zdrowych ochotników flukonazolu (400 mg) oraz alfentanylu podawanego dożylnie (20 µg/kg mc.), AUC<sub>10</sub> alfentanylu zwiększało się 2-krotnie, prawdopodobnie w wyniku hamowania CYP3A4. Konieczna może być modyfikacja dawki alfentanylu.

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

Amfoterycyna B. Jednoczesne podawanie flukonazolu i amfoterycyny B zakażonym myszom z prawidłową i osłabioną czynnością układu odpornościowego dało następujące wyniki: niewielkie addycyjne działanie przeciwgrzybicze w przypadku zakażenia ogólnoustrojowego przez *Candida 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. Po wprowadzeniu flukonazolu do obrotu, podobnie jak w przypadku innych azoli przeciwgrzybiczych, opisywano występowanie krwawień (siniaki, krwawienia z nosa, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwiomocz i smoliste stolce) wraz z wydłużeniem się czasu protrombinowego u pacjentów otrzymujących flukonazol i warfarynę. W czasie jednoczesnego stosowania flukonazolu i warfaryny czas protrombinowy wydłużył się 2-krotnie, prawdopodobnie z powodu hamowania metabolizmu warfaryny przez izoenzym CYP2C9. U osób przyjmujących jednocześnie pochodne kumaryny lub indandionu 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 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, należy rozważyć zmniejszenie dawek benzodiazepin oraz właściwe kontrolowanie pacjenta.

Karbamazepina. Flukonazol hamuje metabolizm karbamazepiny. Obserwowano również zwiększenie stężenia 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. Jeśli leki te stosuje się jednocześnie, należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zwiększania się stężenia bilirubiny oraz kreatyniny w surowicy.

Fentanyl. Zanotowano jeden przypadek śmiertelny, prawdopodobnie w wyniku interakcji fentanylu z flukonazolem. Ponadto wykazano, że u zdrowych ochotników flukonazol znacząco opóźnia 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 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. 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.

Produkty immunosupresyjne (np. cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i 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. na dobę) obserwowano 1,8-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. Leki te można stosować jednocześnie, zmniejszając dawkę cyklosporyny w zależności od jej stężenia.

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

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 dawkę 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. Zwiększanie się stężenia takrolimusu wiązało się 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.

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Podczas jednoczesnego podawania flurbiprofenu i flukonazolu wartości  $C_{max}$  i AUC flurbiprofenu były większe odpowiednio o 23% i 81% niż podczas podawania wyłącznie flurbiprofenu. Analogicznie, podczas jednoczesnego podawania flukonazolu i mieszaniny racemicznej ibuprofenu (400 mg) wartości  $C_{max}$  i AUC farmakologicznie czynnego izomeru [S-(+)-ibuprofen] były większe odpowiednio o 15% i 82% niż podczas podawania wyłącznie mieszaniny racemicznej ibuprofenu.

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

Fenytoina. Flukonazol hamuje metabolizm wątrobowy fenytoiny. Jednoczesne, wielokrotne stosowanie 200 mg flukonazolu i 250 mg fenytoiny podawanej dożylnie, powoduje zwiększenie AUC<sub>24</sub> fenytoiny o odpowiednio 75% oraz  $C_{min}$  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 ryfabutynę i flukonazol. Podczas jednoczesnego leczenia 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 (np. chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizydu i tolbutamidu). Podczas jednoczesnego stosowania zaleca się częste kontrolowanie stężenia glukozy we krwi oraz odpowiednie zmniejszenie dawki pochodnych sulfonilomocznika.

Teofilina. W kontrolowanym placebo badaniu interakcji przyjmowanie flukonazolu w dawce 200 mg przez 14 dni powodowało zmniejszenie średniego klirensu osoczowego teofiliny o 18%. Pacjentów,

którzy jednocześnie z flukonazolem otrzymują duże dawki teofiliny lub u których z różnych powodów występuje zwiększone ryzyko toksyczności teofiliny, należy obserwować w celu wykrycia objawów toksyczności teofiliny. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy odpowiednio zmodyfikować.

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 pierwszej dobie, następnie 200 mg co 24 godziny przez 4 doby) u 8 zdrowych mężczyzn powodowało wzrost  $C_{max}$  oraz  $AUC_{\tau}$  worykonazolu o średnio 57% (90% CI: 20%, 107%) oraz 79% (90% CI: 40%, 128%). Nie ustalono dawki i 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 podanej doustnie 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 dotyczące stosowania wielokrotnych dawek flukonazolu jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Po zastosowaniu flukonazolu w dawce 50 mg nie obserwowano wpływu na stężenie żadnego z hormonów, jednak dawka 200 mg na dobę zwiększała  $AUC$  etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 40% i 24%. Tak więc stosowanie flukonazolu w tych dawkach wydaje się nie mieć wpływu na skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych.

Iwakaftor. Jednoczesne podawanie z iwakaftorem, substancją, która wzmacnia działanie białka CFTR (ang. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), zwiększyło 3-krotnie ekspozycję na iwakaftor oraz 1,9-krotnie na hydroksymetyl-iwakaftor (M1). U pacjentów przyjmujących jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A, takie jak flukonazol i erytromycyna zalecane jest zmniejszenie dawki iwakaftoru do 150 mg raz na dobę.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Badanie obserwacyjne wskazało na możliwość podwyższonego ryzyka samoistnego poronienia u kobiet poddanych leczeniu flukonazolem w pierwszym trymestrze ciąży.

Dane uzyskane od kilku tysięcy kobiet w ciąży leczonych flukonazolem w skumulowanej dawce  $\leq 150$  mg, podawanym w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują zwiększonego ogólnego ryzyka

wad rozwojowych płodu. W jednym dużym, obserwacyjnym badaniu kohortowym narażenie na flukonazol podawany doustnie w pierwszym trymestrze ciąży wiązało się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wad rozwojowych układu mięśniowo-szkieletowego, odpowiadające około 1 dodatkowemu przypadkowi na 1000 kobiet leczonych dawkami skumulowanymi wynoszącymi  $\leq 450$  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.

Opisywano przypadki występowania licznych wad wrodzonych (w tym brachycefalia, dysplazja uszu, duże ciemiączko przednie, skrzywienie kości udowej oraz kośćciorost kości promieniowej z kością ramienną) u dzieci, których matki były leczone z powodu kokcydiodomikozы dużymi dawkami flukonazolu (od 400 do 800 mg na dobę) przez trzy miesiące lub dłużej. Zależność pomiędzy podawaniem flukonazolu a występowaniem tych wad jest niejasna.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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 kobiet karmiących piersią, osiągając stężenia mniejsze niż w osoczu. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki flukonazolu wynoszącej 200 mg lub mniej. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu wielu dawek flukonazolu lub po zastosowaniu dużej dawki.

#### Płodność

Flukonazol nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów (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 produktu Fluconazole PPH (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**

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

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

Podczas stosowania flukonazolu obserwowano i zgłaszano przedstawione niżej działania niepożądane z następującą częstością: 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 obwodowego                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                        |
| Zaburzenia serca                                  |                                                                                                                                                                             |                                                                                                              | zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (patrz punkt 4.4), wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4)                                                                                                                            |                                                                                                                        |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności,                                                                                                                                   | zaparcia, niestrawność, wzdęcia, suchość w jamie ustnej                                                      |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                        |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              | zwiększenie aktywności: aminotransferazy alaninowej (patrz punkt 4.4), aminotransferazy asparaginianowej (patrz punkt 4.4), fosfatazy alkalicznej we krwi (patrz punkt 4.4) | cholestaza (patrz punkt 4.4), 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                | toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.4), zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.4), ostra uogólniona osutka krostkowa (patrz punkt 4.4), złączające zapalenie skóry, obrzęk naczyńioruchowy, obrzęk twarzy, łysienie | reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                                                                                                                                                                             | ból mięśni                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                        |

|                                                    |  |                                                |  |  |
|----------------------------------------------------|--|------------------------------------------------|--|--|
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |  | zmęczenie, złe samopoczucie, astenia, gorączka |  |  |
|----------------------------------------------------|--|------------------------------------------------|--|--|

\* w tym wysypka polekowa o stałym umiejscowieniu.

#### 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, w których zgłaszano jednocześnie omamy i zachowania paranoidalne.

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 osoczu o około 50%.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Flukonazol należy do grupy przeciwgrzybiczych triazoli. Jego działanie polega głównie na zahamowaniu zależnej od cytochromu P450 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 enzymów cytochromu 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 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 najbardziej 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 odporne na flukonazol.

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

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

W badaniach na zwierzętach wykazano korelację pomiędzy wartością MIC (minimalnym stężeniem hamującym) a skutecznością przeciwko grzybicom 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 dużym 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.

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.

#### Stężenia graniczne (zgodnie z EUCAST)

Na podstawie danych pochodzących z analizy danych farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD), wrażliwości *in vitro* oraz danych dotyczących klinicznej odpowiedzi, EUCAST - AFST (ang. European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing - Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) określił stężenia graniczne flukonazolu dla szczepów *Candida* [EUCAST Fluconazole rational document (2007) - version 2]. W tabeli poniżej uwzględniono stężenia graniczne dla gatunków powodujących najczęstsze zakażenia grzybicze oraz stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem, ustalone na podstawie danych PK/PD bez uwzględniania rozkładu MIC.

| Lek przeciwgrzybiczy | Stężenia graniczne związane z gatunkiem (S≤/R>) |                         |                       |                             |                           | Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem <sup>A</sup> . S≤/R> |
|----------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                      | <i>Candida albicans</i>                         | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                                            |
| Flukonazol           | 2/4                                             | IE                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                                        |

S = Wrażliwe, R = Oporne

A = Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem, ustalone na podstawie danych PK/PD bez uwzględniania rozkładu MIC. Stosowane są wyłącznie dla organizmów, dla których nie ustalono specyficznych stężeń granicznych MIC.

-- = Nie zaleca się przeprowadzania testów wrażliwości, ponieważ flukonazol nie nadaje się do leczenia zakażeń tym gatunkiem.

IE = Brak wystarczających danych potwierdzających, że flukonazol nadaje się do leczenia zakażeń tym gatunkiem.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu dożylnym i doustnym.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym flukonazol dobrze się wchłania, a stężenia w osoczu (i ogólna biodostępność) osiągają 90% wartości stężeń występujących po podaniu dożylnym. Jednoczesne spożycie 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 stanu stacjonarnego w osoczu drugiego dnia.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji leku jest zbliżona do całkowitej objętości wody w organizmie. Wiązanie z białkami osocza 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 około 80% stężenia w osoczu.

Duże stężenia flukonazolu w skórze, przekraczające stężenia w surowicy, 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 leczenia wynosiły 73 µg/g, natomiast 7 dni po odstawieniu produktu 5,8 µg/g. Podczas stosowania dawki 150 mg raz na tydzień stężenie flukonazolu w warstwie rogowej 7. dnia wynosiło 23,4 µg/g, natomiast w 7 dni po drugiej dawce leku wynosiło nadal 7,1 µg/g.

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

### 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 wybiórczym inhibitorem izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Flukonazol jest również inhibitorem izoenzymu CYP2C19.

### Eliminacja

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 flukonazolu w fazie eliminacji z osocza uzasadnia stosowanie pojedynczej dawki w kandydozie pochwy oraz podawanie jednej dawki produktu 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 u dzieci

Dane farmakokinetyczne uzyskano z 5 badań, w których uczestniczyło 113 dzieci (dwa badania z pojedynczą dawką, dwa 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 przed dopuszczeniem do obrotu (ang. *compassionate use study*).

Po podaniu flukonazolu w dawce 2–8 mg/kg mc. u dzieci (w wieku od 9 miesięcy do 15 lat) wartość pola pod krzywą (AUC) wynosiła około 38  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  na każdą podaną dawkę 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 dożylnym podaniu pojedynczej dawki 3 mg/kg mc. 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 (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 wynosiło 271  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (zakres 173–385) w dniu 1., zwiększało się średnio do 490  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (zakres 292–734) w dniu 7. i zmniejszało ponownie do 360  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (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  $C_{\text{max}}$  wyniosło 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$  po upływie 1,3 godziny od podania dawki. Średnia wartość AUC wyniosła  $76,4 \pm 20,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , 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  $C_{\text{max}}$ . Dodatkowo u osób w podeszłym wieku obserwowano mniejsze niż u młodych wartości klirensu kreatyniny (74 ml/min), odsetka leku wydalanego wraz z moczem w postaci niezmienionej (0–24 h, 22%) oraz klirensu flukonazolu (0,124 ml/min/kg mc.). Tak więc zmiany farmakokinetyki flukonazolu u osób w podeszłym wieku wynikają prawdopodobnie z osłabionej czynności nerek, charakterystycznej dla tej grupy pacjentów.

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

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

#### Rakotwórczość

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. na dobę (około 2–7-krotnie więcej niż dawka zalecana u ludzi). U samców szczurów otrzymujących 5 lub 10 mg/kg mc. na dobę obserwowano częstsze występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych.

### Mutagenność

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

### Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

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 kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Sodu laurylosiarczan

#### *Skład kapsułki*

##### Fluconazole PPH, 50 mg

##### *Korpus i wieczko:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)

##### Fluconazole PPH, 100 mg

##### *Korpus:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)

##### *Wieczko:*

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)  
Błękit patentowy V (E 131)  
Erytrozyna (E 127)

##### Fluconazole PPH, 200 mg

*Korpus:*

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Błękit patentowy V (E 131)

Erytrozyna (E 127)

*Wieczko:*

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.

### Fluconazole PPH, 50 mg

- 7 kapsulek w tekturowym pudełku
- 14 kapsulek w tekturowym pudełku.

### Fluconazole PPH, 100 mg

- 7 kapsulek w tekturowym pudełku
- 28 kapsulek w tekturowym pudełku.

### Fluconazole PPH, 200 mg

- 7 kapsulek w tekturowym pudełku
- 10 kapsulek w tekturowym pudełku
- 14 kapsulek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Fluconazole PPH, 50 mg

Pozwolenie nr 23702

Fluconazole PPH, 100 mg

Pozwolenie nr 23703

Fluconazole PPH, 200 mg

Pozwolenie nr 23075

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.02.2017 r.

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